Instituţia Publică Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

BOLILE APARATULUI RESPIRATOR

Elaborare metodică
(etiologia, patogenia, clinica, tratament)

Chişinău – 2015

Instituţia Publică Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu"

BOLILE APARATULUI RESPIRATOR

Elaborare metodică

(etiologia, patogenia, clinica, tratament)

Chişinău - 2015

Lucrarea a fost aprobată şi recomandată pentru editare de către Consiliul Metodic Central al IP USMF „Nicolae Testemiţanu" (Proces verbal nr. 1, din 17.10.2014).

Autori:

Butorov Serghei	Dr. în şt med., conferenţiar universitar , catedra Farmacologie şi Farmacie Clinică USMF „Nicolae Testemiţanu"
Cornelia Talmaci	Dr. în şt med., conferenţiar universitar , Departamentul Medicină Internă: Disciplina Sinteze clinice USMF „Nicolae Testemiţanu"
Gonciar Veaceslav	Dr. hab. şt. med., profesor universitar, şef catedra Farmacologie şi Farmacie Clinică USMF „Nicolae Testemiţanu"

Recenzenţi:

Sergiu Matcovschi	Dr. hab. şt. med., profesor universitar, şef Departamentul Medicină Internă: Disciplina Sinteze clinice USMF „Nicolae Testemiţanu"
Victor Ghicavîi	Om emerit in ştiinţe, dr. hab. şt. med., Laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova, profesor universitar, membru corespondent al AŞM, şef catedra Farmacologie şi farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemiţanu"

Elaborarea metodică este destinată studenţilor.

Butorov, Serghei.

Bolile aparatului respirator : Elaborare metodică : (etiologia, patogenia, clinica, tratament) / Buturov Serghei, Cornelia Talmaci, Gonciar Veaceslav ; Inst. Publ., Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu". – Chişinău : S. n., 2015 (Tipogr. "MS Logo"). – 148 p.

Bibliogr.: p. 147-149 (54 tit.) – 50 ex.

ISBN 978-9975-4275-3-1.

616.2-08(076.5)

B 97

ABREVIERI

AB – astm bronşic

ABT – antibioterapia

AINS – antiinflamatorii nesteroidiene

AMO/AC – amoxacilină+acid clavulanic

BAAR – bacilul acido-alcool rezistent

BADLA – beta-2-agonişti cu durată lungă de acţiune

BADSA - beta-2-agonişti cu durată scurtă de acţiune

BCO – bronşita cronică obstructivă

BGN – bacili gram negativi

BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică

BI – bromură de ipratropium

CPC – cord pulmonar cronic

CS - corticosteroizi

CSI - corticosteroizii inhalatori

CVF – capacitatea vitală forţată

CS – cefalosporine

CV – capacitatea vitală

DLA – durată lungă de acţiune

DSA – durată scurtă de acţiune

DZ – diabet zaharat

ECG – electrocardiograma

Eco-CG – ecocardiografia cordului

EMC – epuraţie mucociliară

FRE – funcţie respiratorie externă

GMR – germeni multirezistenţi

HAP - hospital aquired pneumonia

HCAP - healthcare-associated pneumonia

HIV – virusul imunodificienţei umane

IAD – inhalator cu aerosoli dozat

ICC – insuficienţă cardiacă congestivă

IMC – insuficiență mucociliară

IRA – insuficiență respiratorie acută

IRC – insuficiență renală cronică

IRVA – infecție respiratorie virală acută

LCR – lichidul cefalorahidian

MRSA - Stafilococul auriu meticilino-rezistent

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

ORL – otorinolaringologie

PC – pneumonie comunitară

PEF – debitul expirator de vârf (*peak expiratory flow*)

PN – pneumonie nosocomială

P_aO_2 – presiunea parțială a oxigenului

P_aCO_2 – presiunea parțială a bioxidului de carbon

SIDA – sindromul imunidificienței achiziționate

SNC – sistemul nervos central

„spacer" – dispozitiv de dirijare a aerosolilor cuplat pe inspirul bolnavului

SATI – serviciul de anestezie - terapie intensivă

SOD – superoxidază

SMC – sistem mucociliar

TNFα – α-factor al necrozei tumorale

VAP - ventilator-associated pneumonia

VEMS – volum expirator forțat în 1 sec.

VMP – ventilarea mecanică pulmonară

VSR – virusul sincițial respirator

INFECȚII RESPIRATORII VIRALE ACUTE

IRVA – afecțiuni deosebit de răspândite, prezente la persoanele de toate vârstele, cu manifestări clinice foarte variate ca formă și severitate în funcție de gradul de intoxicație și de nivelul arborelui respirator afectat.

Virozele respiratorii determină o morbiditate foarte mare în zonele temperate și reprezintă 50% din bolile acute dintr-un an. Ele afectează în special copiii care fac 6-7 episoade pe an; ele reprezintă 60-70% din morbiditatea anuală la copii. La adulți determină aproximativ 75% din acutizările BPOC.

Infecțiile respiratorii virale repetate pot duce la bronșiectazii, pneumoscleroza pulmonară, astm bronșic. De asemenea unele virusuri (adenovirusuri) au potențial oncogen.

ETIOLOGIE

Există peste 200 de viruși cu tropism respirator, dintre care cei mai importanți sunt:

- **virușii cu afinitate primar respiratorie:** v. gripale, v. paragripale, adenovirușii (42 de tipuri), v. sincițial respirator, reovirușii, rinovirușii, coronavirușii. Acești viruși se multiplică în celulele aparatului respirator și determină o boală cu simptomatologie predominant respiratorie;
- **virușii cu afinitate secundar respiratorie**: enterovirușii poliomielitic, Coxsackie A și B, Echo;
- **virușii cu poarta de intrare respiratorie, dar care determină boli generale:** rubeolic, rujeolic, urlian, varicelo-zosterian, citomegalic, mononucleozic infecțios.

CLASIFICAREA IRVA

***Clasificarea IRVA în funcție de etiologie*:**

- Infecția adenovirală
- Infecția paragripală
- Infecția cu virusul respirator sincițial
- Infecția rinovirală
- Infecția reovirală
- Infecția cu coronarovirus.

Clasificarea IRVA în funcție de severitatea bolii:

- *Ușoară*
- *Medie*
- *Severă*

Clasificarea IRVA în funcție de durata evoluției bolii:

- Forme clinice:
  - Acută
  - Trenantă
  - Fulminantă (în infecția adenovirală).

PATOGENIE ŞI ANATOMIE PATOLOGICĂ

Viruşii pătrund în celulele tractului respirator preferențial în căile aeriene superioare şi inferioare, determinând anumite particularități ale afecțiunilor respiratorii. De exemplu, rinoviruşii se localizează la nivelul mucoasei nazale, iar virusul sincițial respirator – la nivelul bronhiolelor.

Viruşii se multiplică în celulele mucoasei respiratorii, unde distrug epiteliul şi scad rezistența locală. Leziunile epiteliului respirator constituie poarta de intrare pentru bacterii.

GRIPA (INFLUENZA)

Gripa este o boală acută, autolimitată de obicei, determinată de viruşii gripali, caracterizată clinic prin manifestări respiratorii şi sistemice severe, iar epidemiologie prin mare contagiozitate cu apariția de epidemii sau pandemii în sezonul rece. Gripa are două aspecte importante: caracterul epidemic şi mortalitatea generală crescută prin complicații pulmonare. Gripa este cea mai importantă viroză respiratorie prin prevalență şi severitate. Viruşii gripei pot produce sindroame clinice asemănătoare altor viroze respiratorii: guturai, faringită, crup, traheobronşită, bronşiolită, pneumonie. De asemenea, alți viruşi, cum ar fi rinoviruşii, adenoviruşii, v. sincițial respirator pot produce un sindrom pseudogripal. Virusul gripal poate fi distrus de: lumină, razele UV, uscăciune, agenți chimici (fenol, formol), agenți oxidanți, căldură. Virusul gripal este caracterizat printr-o mare frecvență a variațiilor antigenice: anuale în cazul tipului A, mai rar în cazul tipului B şi niciodată în cazul tipului C. Modificările antigenice duc la apariția de variante ale virusului gripal față de care populația prezintă un grad scăzut sau nu prezintă imunitate, determinând apariția epidemiilor şi pandemiilor. Variațiile antigenice pot apărea la nivelul oricărei proteine virale, dar sunt mai frecvente la nivelul H şi N.

Variațiile antigenice apar prin două mecanisme:

1. antigenic „drift" (alunecare) - sunt modificări relativ minore ale antigenelor virale în cadrul unui subtip. Ele apar prin mutații la nivelul genelor care codifică H sau N, determinând modificări ale structurii acestor proteine (de obicei unul

sau doi aminoacizi). Față de acest nou virus există o imunitate parțială, astfel este favorizată transmiterea lui față de virusul vechi și apar epidemiile.

2. antigenic „shift" (salt) – sunt modificări majore ale antigenelor virale cu apariția unui nou virus pentru care nu există imunitate. Apar prin introducerea unui nou segment de ARN, ceea ce duce la apariția unei noi glicoproteine de suprafață; noul segment apare prin rearanjare genetică. Aceasta se poate obține în laborator pe culturi celulare și este necesar pentru realizarea vaccinului. În natură rearanjarea genetică are loc la o gazdă intermediară, de obicei porcul, prin rearanjare genetică între virusul gripal uman și virusul gripal aviar. Acest nou virus poate determina apariția pandemiilor.

Epidemia de gripă are un aspect caracteristic: incidența crește rapid într-o regiune (localitate, oraș, țară), atinge un vârf epidemic în 2-3 săptămâni și descrește treptat în 5-6 săptămâni. Ea se oprește înaintea infectării tuturor celor receptivi. Primul indiciu al apariției unei epidemii de gripă este creșterea numărului de boli febrile respiratorii la copii, apoi crește incidența la adulți, apoi crește numărul de internări pentru pneumonii, acutizarea bolilor pulmonare cronice, crup, insuficiență cardiacă congestivă. Cel mai specific indicator al epidemiei de gripă este creșterea numărului de decese prin pneumonie (excesul de mortalitate), dar este un indicator tardiv. În zonele tropicale cazurile de gripă apar pe tot parcursul anului. În zonele temperate epidemiile apar în sezonul rece (decembrie-aprilie). De obicei cuprind 10-30% din populație. Toate pandemiile din acest secolul nostru au început în China de unde s-au răspândit spre Est și spre Vest. În China, virusul gripal este izolat de la bolnavi pe tot parcursul anului și locuind împreună omul, porcii și păsările, favorizează reasamblarea genetică a virusurilor gripale umane și aviare la porc. Pandemiile apar la 20-40 de ani și cuprind 50-75% din populație. Din 1510 au fost 31 de pandemii. În secolul nostru au fost 5 pandemii: în 1900, 1918 (când au decedat 21 milioane de oameni), 1957 (determinate de subtipul A1 H2N2), 1968 (determinată de varianta Hong Kong H3N2), 1977. Sursa de infecție este omul bolnav (infecții aparente sau inaparente) sau purtătorul sănătos. Calea de transmitere este reprezentată de secrețiile nazale (picăturile Pflugge) – transmitere directă, și de obiectele proaspăt contaminate – transmitere indirectă. Poarta de intrare este reprezentata de mucoasa cailor respiratorii. Contagiozitatea este foarte mare și durează 3-5 zile. Receptivitatea este generală. Imunitatea este reprezentată de:

- imunitate specifică de tip III prin anticorpi fixatori de complement,
- imunitate prin anticorpi hemaglutinoinhibanți care sunt evidențiați prin reacția Hirst,
- imunitatea prin imunoglobuline A secretorii asociată cu producția locală de interferon (acțiune virulicidă).

Imunitatea la sugar este asigurată de anticorpii materni transplacentari. Mortalitatea prin gripă este mare la persoanele cu risc sporit: extremele de vârstă (copii şi vârstnici), bolnavii cronici pulmonari, cardiaci, hepatici, diabetici şi gravidele.

Tabloul clinic

Incubaţia în gripă durează 1-3 zile. Debutul este brutal cu frison, febră, cefalee, mialgii, astenie, adinamie. Poate exista un debut apoplectiform prin miocardită, mai frecvent la tineri, cu lipotemie, colaps, deces în 24 - 48 ore.

Perioada de stare este caracterizată de manifestări generale: febră, facies congestionat, conjunctive injectate, cefalee frontală intensă, caracteristică, cu dureri ale globilor oculari, curbatură, astenie, adinamie); manifestări respiratorii (care uneori pot lipsi): catar nazal, congestie faringiană „în bandă", laringotraheită (arsuri retrosternale, răguşeală, tuse chinuitoare, seacă), bronşită (raluri bronşice difuze, dureri toracice difuze); manifestări cardiovasculare: tahicardie, hipotensiune, zgomote cardiace asurzite, modificarea undei T pe ECG; tulburări digestive: inapetenţă, greaţă, vărsături, limbă saburală, uscată „de porţelan", creşterea transaminazelor; tulburări renale: albuminurie uşoară, tranzitorie, hematurie discretă; manifestări hematologice (în formele sever): epistaxis, hemoptizii, menstră prelungită.

Perioada de convalescenţă se caracterizează prin scăderea febrei în 3-5 zile, transpiraţii abundente, profuze, astenie cu anergie, receptivitate crescută la infecţii bacteriene.

Complicaţiile gripei

Complicaţiile respiratorii care apar în gripă sunt: laringita acută obstruantă (crup), bronşiolita capilară (gravă, letală la copii mici şi bătrâni), pneumonie edematoasă cu aspect de edem pulmonar acut infecţios (insuficienţă respiratorie, facies heliotropic, cianoză, colaps, tuse cu expectoraţie mucosanguinolentă, raluri subcrepitante, care apar la 24 h de la debut), pneumonie cu suprainfecţie bacteriană cu Haemophilus influenzae, pneumococ, streptococ, stafilococ, Klebsiella, acutizarea BPOC.

Complicaţiile cardio-vasculare prezente în gripă sunt: colaps, miocardită de gravitate variabilă până la moarte subită, insuficienţă circulatorie periferică.

Complicaţiile neurologice: encefalită prin congestie masivă cerebrală, mielită, paralizii de nervi periferici, sindrom Reye.

Sindromul Reye este o complicaţie a gripei ,dar şi a altor infecţii virale tratate cu aspirină (şi fără), care apare la copiii între 2 şi 16 ani, cu mortalitate inalta (10-40 %). Clinic, iniţial apar simptome de infecţie acuta a cailor respiratorii superioare, greţuri, vărsături. După 1-2 zile apar tulburări de conştienţă: letargie, delir, obnubilare, convulsii, stop respirator, hepatomegalie. *Examenele de laborator*

demonstrează: amonemie (peste 300 pg/dl risc mare de deces şi sechele neurologice), hipoglicemie, creşterea transaminazelor, creatinfosfokinazei, lactatdehidrogenazei, hipoprotrombinemie; puncţia lombară este de obicei normală.

Alte complicaţii care pot agrava evoluţia gripei sunt: otita, angina, sinuzita, orhita, tiroidita, nevrita optică, nevrita auditivă, parotidita, rabdomioliza acută (mialgii, mioglobinurie, creşterea enzimelor musculare).

Infecţiile paragripale

Infecţia paragripală – boală respiratorie acută determinată de viruşii paragripali, manifestată clinic prin febră şi intoxicaţie moderată, lezarea mucoasei nazale şi laringelui. Infecţiile paragripale sunt infecţii comune, cu spectru clinic variat, de la manifestări uşoare până la crup viral la copil sau pneumonie. Viruşii paragripei determină, în perioadele nonepidemice, 20% din infecţiile respiratorii acute la copii şi 10% la adulţi.

Infecţiile paragripale sunt răspândite pe tot globul, producând 1/3 din totalul infecţiilor căilor aeriene inferioare timp de un an la copiii cu vârsta sub 5 ani. De asemenea, ele pot determina infecţii ale căilor aeriene superioare, atât la copii, cât şi la adulţi, precum şi afecţiuni bronhopulmonare la imunodeprimaţi. Infecţiile cu viruşii paragripali tipurile 1 şi 2 apar în epidemii bienale, mai ales toamna. Ele determină peste 50% din cazurile de crup viral la copii. Tipul 3 de virus determină epidemii de bronşiolită şi pneumonii la sugarii sub 6 luni (pe locul II după v. sinciţial respirator). Epidemiile au un caracter exploziv (asemănător gripei) şi apar predominant primăvara.Virusurile paragripale pot determina epidemii intraspitaliceşti care afectează sugarii şi bătrânii (infecţii nosocomiale). Sursa de infecţie este omul bolnav. Transmitarea se face pe cale aerogenă sau prin intermediul mâinilor contaminate cu secreţii. Contagiozitatea este ridicată în primele zile de boală şi apoi scade rapid.

Tabloul cinic

Spectrul manifestărilor clinice ale infecţiilor paragripale este foarte larg:

- infecţii ale căilor aeriene superioare: otită medie, faringită, conjunctivită, guturai;
- infecţii ale căilor aeriene inferioare: laringotraheită obstructivă (crup), bronşiolită, pneumonie, bronhopneumonie.

Boala poate începe ca o infecţie a căilor aeriene superioare care este urmată, la acelaşi copil, de crup şi apoi de bronşiolită. Incubaţia durează 2-3 zile. Reinfecţiile sunt frecvente în primii 5 ani de viaţă. Toţi v. paragripali determină infecţii de căi aeriene superioare la copiii mari şi la adulţi (aproximativ 10% din infecţiile acute respiratorii ale adultului sunt de etiologie paragripală). Au fost notate şi unele manifestări respiratorii rare determinate de v. paragripali, aşa ca: apnee, sindrom de

detresă respiratorie la adulţi. Alte manifestări clinice (nonrespiratorii) sunt: parotidita, miocardita, hepatita, artrita, agravarea sindromului nefrotic, sindrom Guillain-Barre, meningite. La imunodeprimaţi viruşii paragripei pot determina infecţii respiratorii fatale, atât la copii, cât şi la adulţi. Acestea se manifestă ca pneumonii interstiţiale sau pneumonii cu celule gigante. Pacienţii cu depresie imună marcată (limfocite T în număr foarte mic) fac infecţii persistente cu viruşii paragripei.

Adenovirozele

Infecţia adenovirală este determinată de adenoviruşi şi se manifesta prin febră, intoxicaţie, semne clinice respiratorii si extrarespiratorii virale (conjunctivita, adenopatie, diarea etc.). Adenoviruşii sunt răspândiţi pe întregul glob. Aceşti viruşi sunt rezistenţi în mediul extern: apa bazinelor, instrumentele medicale. Infecţia primară cu adenoviruşi are loc în primii ani de viaţă.

Adenoviruşii pătrund în organism, cel mai frecvent, pe cale respiratorie, dar şi pe cale conjunctivală. Ei au tropism pentru ţesutul limfatic, determinând uneori infecţii latente care se pot reactiva, determinând infecţii grave endogene în cazurile de imunodepresie marcată.

Tabloul clinic

Adenovirozele au un mare polimorfism clinic (infecţii ale căilor aeriene superioare: rinită, laringită, laringo-traheo-bronşită). Incubaţia este de 5-7 zile. Principalele semne clinice sunt: febra, frisoanele, obstrucţia nazală, coriza, tusea, rinoreea, adenopatia regională, durerile toracice, ralurile bronşice, dispneea. În laringite apare răguşeală, voce stinsă, iar la copilul mic – dispnee. Evoluţia este favorabilă în 3-5 zile. Pneumonia adenovirală reprezintă 10-20% din adenoviroze şi are caracter de pneumonie interstiţială. La copii mici şi sugari pot aparea forme severe, chiar până la deces.

Sindromul de tuse convulsivă este determinat de tipurile 1-5 şi clinic nu poate fi diferenţiat de infecţia cu Bordetella. Diagnosticul diferenţial se face pe baza testelor serologice. Faringoamigdalita acută este produsă de tipurile 1 - 7 de adenoviruşi. Debutul este brusc cu febră (39°C) care durează 4-6 zile şi este însoţită de: disfagie, cefalee, tuse, rinoree, obstrucţie nazală, adenopatie cervicală. Infecţii latente pot apare la copilul mic şi sunt determinate de tipurile 2, 3, 5, manifestându-se prin faringită cronică, adenită şi amigdalită cronică. Febra faringoconjunctivală apare, în deosebi, vara şi se manifestă ca faringită asociată cu conjunctivită unilaterală sau bilaterală. Conjunctivita apare la 2-3 zile de la debut, este de tip folicular, nepurulentă. Pleoapele sunt tumefiate şi sclera este injectată. Evoluţia este favorabilă, fără sechele. Conjunctivita şi cheratoconjunctivita pot însoţi sau nu alte sindroame clinice. Afectează copii mari şi adulţii. Clinic, se manifestă prin iritaţie

conjunctivală (senzația de nisip în ochi), congestie intensă, edem al mucoaselor conjunctivală, palpebrală și bulbară cu secreție redusă. Uneori are aspect de conjunctivită pseudomembranoasă. În cheratită apare fotofobie. Există risc de suprainfecție bacteriană. Sindromul pseudogripal, determinat de adenoviruși, se caracterizează prin febră, cefalee, dureri musculare și oculare, faringită, astenie. Evoluția durează 4-7 zile. Adenovirusurile mai pot determina boli febrile cu exantem rubeoliform sau rujeoliform. Enterocolita acută afectează mai ales sugarii, se manifesta prin febră și diaree apoasă care durează 1-2 săptămâni. Invaginațiile intestinale pot fi determinate de adenovirusurile tipul 1, 2, 3 și 5. Sindromul abdominal acut este precedat sau evolueaza concomitent cu o infecție respiratorie acută. Limfadenita mezenterică se manifestă ca apendicită acută, cu leucopenie care dispare în 2-3 zile. Cistita acută hemoragică se manifestă prin hematurie macroscopică care durează 3 zile, iar hematuria microscopică, dizuria, polachiuria se prelungesc încă 3-4 zile. Infecțiile sistemului nervos central, așa ca encefalita și meningoencefalita, sunt determinate de tipurile 1, 6, 7, 12. Pneumonia adenovirală este frecvent asociată infecției SNC. Alte infecții, determinate de adenovirusuri, sunt: hepatita, miocardita, pericardita. Infecțiile la imunodeprimați (HIV-SIDA) se realizează cu adenovirusurile tip 35, 42, 47 și se manifestă prin pneumonie, hepatită, nefrită, cu evoluție severă, deseori letală.

Infecția cu virusul sincițial respirator

Infecția cu virusul sincitial respirator (VSR) – maladie respiratorie acută, manifestată clinic prin bronșiolită cu sindrom bronhoobstructiv pronunțat, febră și sindrom de intoxicație, moderate la sugari și copii mici și prin afecțiuni ușoare ale căilor aeriene superioare la adulți. Infecțiile cu VSR sunt răspândite pe întreg globul și au caractere similare.

Anual, apar epidemii de infecție cu VSR, mai ales iarna și primăvara. În epidemiile cu virusuri respiratorii apare „fenomenul de interferență": inițial apar epidemii cu virusurile paragripale 1 și 2 (toamna târziu și la începutul iernii), apoi apar epidemiile cu VSR (ianuarie-martie), iar apoi crește incidența gripei. VSR este responsabil pentru 50-75% din bronșiolite și 20-25% din pneumoniile copilului mic. Sursa de infecție este reprezentată de copiii bolnavi. Contagiozitatea este foarte mare. Virusul se elimină mai mult de 7 zile în cantități mari.

Transmiterea se face pe cale aeriană sau prin obiecte contaminate. Receptivitatea este foarte mare la sugari și este scăzută la copilul mare și adult. Imunitatea este incompletă și de scurtă durată, explicând reinfecțiile. Imunitatea este reprezentată de anticorpii prezenți la nivelul mucoasei nazale (IgA).

VSR este singurul agent patogen respirator care produce o boală gravă deși există anticorpi specifici materni. Infecțiile cu VSR sunt mai grave la copiii

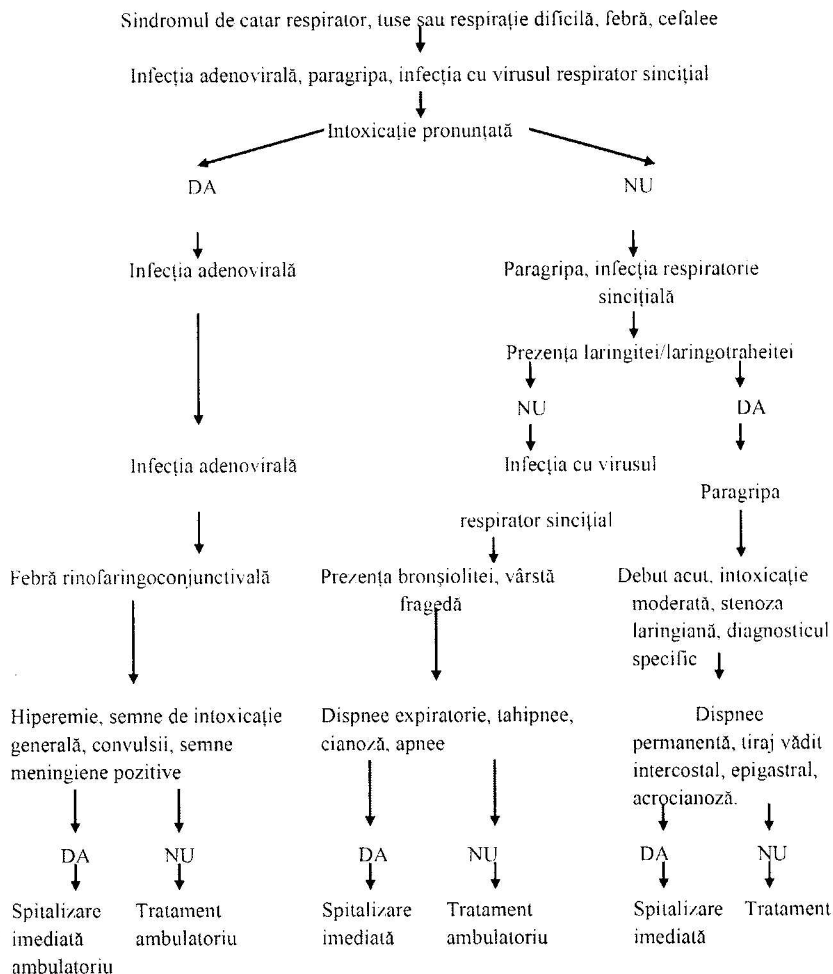
imunizați cu vaccin inactivat sugerând un mecanism alergic. Un rol important în patogenia bolii joacă prezența anticorpilor de tip IgG și IgE, în timp ce imunitatea celulară prin limfocite T este deprimată. Manifestările severe pot fi explicate prin infectarea cu cantități mari de virus asociat cu specificul anatomic al căilor aeriene ale sugarului.

Tabloul clinic

Infecția primară se manifestă ca infecție a căilor aeriene inferioare: pneumonie, bronșiolită, traheobronșită, și mult mai rar ca infecție a căilor aeriene superioare. Incubația este de 3-7 zile. Debutul se manifestă prin rinoree, subfebrilitate, apetit scazut. Perioada de stare în forma medie a bolii se caracterizează prin afectare laringiană, tuse, wheezing, tahipnee, otită medie, radiografie pulmonară normală. În forma severă de boală, apar dispnee, tiraj intercostal, prelungirea expirului, tahipnee severă (80 respirații/minut), obnubilare, apnee, hipoxemie. Radiografia pulmonară poate fi normală sau poate evidenția hiperinflație pulmonară, infiltrat peribronhovascular, pneumonie interstițială. La nou-născut infecțiile cu VSR sunt, de obicei, ușoare, dar în cazuri rare pot apare forme severe cu letargie, iritabilitate, febră, instabilitate termică, uneori moarte subită. Reinfecțiile apar la copiii mai mari și adulți și se manifestă ca infecții de căi aeriene superioare, traheobronșite sau chiar asimptomatic. Foarte rar apar afecțiuni ale tractului respirator inferior. Alte infecții determinate de VSR sunt: infecții ale SNC (meningită, mielită, ataxie, hemiplegie), miocardită (cu bloc de gradul III), boli febrile cu exantem. Infecțiile nosocomiale cu VSR sunt severe, mai ales la imunodeprimați, tarați (boli congenitale de cord, plămâni). Sursa de infecție este reprezentată de personalul medical sau vizitatori.

Complicațiile apar mai ales la copiii cu boli cardiopulmonare congenitale. Riscul cel mai inalt de deces îl au prematurii, sugarii cu displazie bronhopulmonară, fibroză chistică, boli congenitale de cord, boli neurologice, sindrom nefrotic.

Figura 1. Algoritmul de diagnosticare a IRVA:



Manifestările clinice ale IRVA în funcție de severitatea bolii:

- Forma ușoară: temperatura corpului normală sau crescută până la 38°C, semne de intoxicație slab pronunțate sau absente, semne respiratorii moderate.
- Forma medie: febră între 38-39°C, semne de intoxicație moderate, apetitul redus, astenie, cefalee moderată; posibil sindroame moderat pronunțate: laringotraheită, bronșiolită, abdominal, bronhoobstructiv.
- Forma severă: febră 39-40°C, semne de intoxicație severă, cefalee stabilă, halucinații, convulsii, vome repetate, fotofobie; posibil sindroame: laringotraheită stenozantă, bronhoobstructiv pronunțat, abdominal, bronșiolită.

Investigații paraclinice în IRVA:

- Analiza generală a sângelui: leucopenie, limfocitoză, neutropenie, VSH ușor crescută, trombocitele scăzute.
- Analiza generală a urinei: leucociturie, rareori albuminurie, microhematurie (în formele grave).
- Analiza serologică: creșterea titrului de anticorpi de 4 ori și mai mult în seruri; detectarea agentului patogen în testul de imunofluorescență cu anticorpi fluorescenți; izolarea din lavajul nazofaringian pe culturi celulare a agentului cauzal.

Evoluția IVRA

In formele usoară și medie, durata bolii este aproximativ de 7-8 zile, in consecință – vindecare completă. În formele severe survin complicații, astfel boala poate dura doua-trei saptămâni și mai mult.

COMPLICAȚIILE IRVA

- Aparatul respirator: bronșită acută, bronhopneumonie acută, astm bronșic, edem pulmonar, bronșită acută obstructivă.
- Sistemul ORL: amigdalită supurativă, rinosinuzită acută, otite medii purulente, rinosinuzită cronică (în acutizare).
- Alte complicații: miocardită, keratită, conjunctivită purulentă, meningită seroasă, meilopatii, mielită.

1. **Complicațiile ușoare și medii** (sinuzite, otite catarale, laringită acută neobstruantă, pneumonii bacteriene) trebuie îndrumate către medicul specialist ORL sau infecționist după caz. Acesta va decide în urma examenului clinic și paraclinic dacă bolnavul trebuie internat în spital (ORL, Boli infecțioase) sau poate fi tratat la domiciliu sub supravegherea medicului de familie. Medicul specialist va recomanda și o schemă de tratament:

- Otita catarală (congestivă) simplă nu necesită antibioticoterapie decât în următoarele cazuri: antecedente de otită recidivantă; sugarii sub 6 luni proveniţi din colectivităţi; pacienţii imunodeprimaţi. Se pot administra soluţii auriculare decongestionante şi/sau anestezice locale cu condiţia integrităţii timpanului.
- Otita medie supurată şi sinuzitele trebuie obligatoriu tratate cu antibiotice. Ele sunt produse cel mai frecvent de: *H. influenzae*, pneumococ, *Moraxella catarrhalis*, stafilococ.

Având în vedere că o parte a acestor bacterii au sensibilitate scăzută sau sunt rezistente la penicilină, macrolide şi cotrimoxazol, de primă alegere se recomandă:

- Amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin): la copil 80 mg/kg/zi în 3 prize; la adult 1,5-3 g/zi;
- Cefalosporine orale: cefuroxim axetil (Zinnat): la copil 20 mg/kg/zi în 2 prize; adult 0,5-1 g/zi; cefixim: adult 0,4 g/zi, copil 8 mg/kg/zi; cefpodoxim proxetil (orelox): adult 0,4 g/zi, copil 8 mg/kg/zi; cefotiam hexetil: adult 0,4 g/zi; cefprozil (Cefizil): adult 500 mg/zi, copil 15-30 mg/kg/zi;

Ca alternative se poate recurge şi la:

- Amoxicilină: copil: 50-100 mg/kg/zi în 3 prize; adult 1,5-3 mg/kg/zi.
- Eritromicină (30 mg/kg/zi în 3 prize)
- Cotrimoxazol (30 mg sulfametoxazol/kg/zi în 2 prize).

Durata tratamentului este de 7-10 zile.

În caz de eşec după 72 de ore se impune timpanocenteza, examinarea bacteriologică şi antibiograma din otoree.

2. Complicaţiile severe, ameninţătoare de viaţă (crup gripal, bronşiolită capilară, bronhopneumonii severe, miocardite/pericardite, meningoencefalite) sau cele apărute la pacienţii cu antecedente cardiorespiratorii impun obligatoriu şi rapid spitalizarea.

TRATAMENTUL GRIPEI

Bolnavii cu gripa se izolează la domiciliu, fiind o boală din grupa B, spitalizarea este obligatorie la grupele de risc şi în cazul formelor complicate.

Tratamentul etiologic constă în administrarea de amantadină (200 mg iniţial, apoi 100 mg x 2 pe zi 3-5 zile) şi rimantadină, care sunt virostatice şi sunt eficiente mai ales în profilaxia infecţiei cu virusul gripal A2 (previne intrarea virusului în celulă). Ele au o serie de reacţii adverse care le fac greu de acceptat de către bolnavi: ameţeli, hipotensiune, excitaţie neuropsihică, tulburări digestive.

Tratamentul imunomodulator cu interferon sau isoprinosină (stimulant al producerii de interferon la nivelul mucoasei nazale) nu a dat rezultate vădit pozitive.

Tratamentul simptomatic cu antipiretice, antialgice (nu aspirină) este util pentru ameliorarea stării generale.

Tratamentul antibiotic este indicat numai în extremele de vârstă, persoanelor tarate şi în formele complicate de boală. În formele grave este necesară reanimarea şi terapia intensivă, corticoterapia, tratamentul de reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică.

Terapia antivirală reprezintă o nouă opţiune terapeutică în gripă. Atunci când este instituită precoce, în primele 48 de ore de la debut, se obţine o reducere semnificativă a intensităţii şi duratei simptomelor şi o diminuare a absenteismului şcolar sau profesional.

INHIBITORII PROTEINEI M2

Amantadina şi rimantadina

Inhibitorii proteinei virale M2 reprezintă prima clasă de antivirale utilizată în gripă, amantadina (Am) fiind disponibilă din 1976, iar rimantadina (Rm) din 1993.

Aceste două substanţe au ca ţintă specifică proteina M2 a virusurilor gripale de tip A. Am şi Rm inhibă ireversibil activitatea de canal de protoni a proteinei M2, împiedicând decapsidarea şi eliberarea ribonucleoproteinelor virale în celula gazdă, blocând astfel replicarea virală. Proteina M2 este prezentă numai la virusurile gripale de tip A, astfel încât Am şi Rm sunt active numai pe acest tip de virusuri gripale. In SUA, Rm (Flumadine) este avizată numai pentru tratamentul profilactic, în timp ce Am (Symmetrel) este aprobată şi pentru tratamentul curativ. În Franţa este înregistrată numai Am sub numele de Mantadix. In România nu sunt înregistrate nici Am, nici Rm. Dozele pentru Am şi Rm sunt similare:

- **în scop profilactic**: 100 mg x 2 pe zi la pacienţii sub vârsta de 65 de ani şi 100 mg x 1pe zi pentru pacienţii în vârstă de peste 65 de ani. Durata tratamentului este de 8-10 zile după un contact infectant în familie sau de 4-6 săptămâni în caz de contact infectant în colectivităţi de bătrâni.
- **în scop curativ:** 200 mg/zi pe durata infecţiei şi încă 24-48 de ore după infecţie.

Faţă de aceste 2 substanţe apar rapid tulpini de viruşi gripali rezistenţi. În plus, ambele au efecte adverse neurologice şi gastrointestinale importante. Acestea sunt mai frecvente după Am (14%) comparativ cu Rm (6%). Efectele adverse apar mai des la vârstnici, în cazul tratamentului preventiv de lungă durată şi la pacienţii cu insuficienţă renală. Efectele adverse neurologice posibile sunt: vertijul, insomnia, anxietatea, scăderea capacităţii de concentrare şi mai rar delirul, halucinaţiile sau convulsiile. De aceea ele sunt contraindicate la pacienţii cu

antecedente de convulsii sau boli psihice. Ambele substanţe au efect teratogen şi mutagen la animale, motiv pentru care sunt contraindicate în sarcină.

INHIBITORII DE NEURAMINIDAZĂ

Neuraminidaza (NA) sau sialidaza este o glicoproteină virală de suprafaţă, indispensabilă replicării virusurilor gripale. Ea are activitate enzimatică catalizând clivajul reziduurilor de acid sialic de la suprafaţa celulelor gazdă, aceste reziduuri reprezentând receptorii celulari pentru virusul gripal. Prin acest mecanism NA facilitează: eliberarea virusurilor nou formate din celulele infectate, previne formarea de agregate de virus după eliberarea acestora din celula gazdă, previne inactivarea virală la nivelul mucoasei respiratorii, favorizând astfel difuziunea virusului la nivelul aparatului respirator. Inhibitorii de NA sunt analogi ai acidului sialic, care împiedică eliberarea virusurilor nou formate din celulele infectate, oprind astfel diseminarea infecţiei în aparatului respirator. Ei sunt activi pe virusurile gripale A şi B. S-au sintetizat până acum 2 inhibitori de NA: zanamivir şi oseltamivir.

Zanamivir (Z) este comercializat în SUA şi Europa sub numele de Relenza (GlaxoSmithKline) şi este condiţionat sub formă de pulbere pentru inhalaţii, 5 mg/doză. După administrarea oral are o biodisponibilitate redusă (5%), motiv pentru care este condiţionat pentru administrarea inhalatorie. Aproximativ 4-17% din doza inhalată ajunge în plasmă, fiind eliminată apoi pe cale renală. Posologia recomandată este de 2 inhalaţii bucale (2x5 mg) de 2 ori pe zi, timp de 5 zile. Pentru a fi eficace, Z trebuie administrat în primele 48 de ore de la debutul simptomelor. FDA contraindică utilizarea Z sub vârsta de 7 ani.Au fost citate cazuri de bronhospasm sau depresie respiratorie după administrarea inhalatorie a Z la pacienţii cu astm bronşic sau BPOC, motiv pentru care Z este contraindicat la aceşti pacienţi. Riscul de apariţie al acestor efecte adverse severe este cuprins între 1/1000 - 1/10.000. La persoanele fără antecedente respiratorii acest risc este sub 1/10000. în sub 3% din cazuri pot apare reacţii adverse minore (tuse, greaţă, vărsături, diaree).

Oseltamivirul (O) are față de Z avantajul unei administrări mai comode, pe cale orală. In vitro, pe culturi celulare, după inoculări succesive cu virus gripal de tip A s-a observat apariția rezistenței virale față de O. In clinică, până acum s-au raportat numai câteva cazuri de rezistență la O. După administrarea orală, O este rapid absorbit din tubul digestiv, după care este metabolizat hepatic în carboxilat de O. Biodisponibilitatea orală a O este ridicată (79%), nefiind influențată de ingestia de alimente. Eliminarea este predominant renală. T1/2 este cuprins între 6-10 ore. O este recomandat în tratamentul curativ al gripei la pacienții de toate vârstele, precum și în profilaxia post-expunere a gripei la adolescenți și adulți. Doza recomandată în tratamentul curativ al gripei la adulți și adolescenți este de 75 mg x 2ori/zi, timp de 5 zile. Tratamentul trebuie început în primele 2 zile după apariția simptomelor de gripă. O este condiționat și sub formă de suspensie orală (12 mg/ml) destinată copiilor peste vârsta de 1 an. Posologia la copii este de 30 mg x 2ori/zi pentru copiii cu greutate mai mică de 15 kg, 45 mg x 2ori/zi pentru copiii cu greutate cuprinsă între 15-23 kg, 60 mg x 2ori/zi pentru copiii cu greutate cuprinsă între 23-40 kg și de 75 mg x 2/zi la copiii cu greutate peste 40 kg.

Tratamentul preventiv cu O este recomandat la pacienții în vârstă de peste 13 ani, doza fiind de 75 mg x 1/zi, pe toată perioada epidemiei de gripă. Se poate recomanda un tratament preventiv de 7 zile atunci când a existat un contact infectant în urmă cu 2 zile, în absența epidemiei de gripă. O este în general bine tolerat. Efectele adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost greața și vărsăturile.

Ribavirina. În unele țări este avizat tratamentul cu ribavirină (pe cale intravenoasă) în infecțiile respiratorii produse de virusurile gripale. Acest tratament nu este avizat de FDA. Deși are un spectru antiviral larg, utilizarea ribavirinei este limitată din cauza toxicității hematologice și a biodisponibilității reduse după administrarea orală.

TRATAMENTUL INFECȚIEI PARAGRIPALE

Nu există tratament etiologic. S-a încercat tratament cu Ribavirină care s-a dovedit activă pe v. paragripale in vitro și in vivo. Administrarea se face în aerosoli. Rezultatele sunt în curs de evaluare. Tratamentul de imunostimulare nespecifică cu citokine: Interferon, factorul de stimulare al coloniilor de granulocite, interleukina 1 este, de asemenea, în curs de evaluare și este indicat la persoanele imunodeprimate. Este util tratamentul simptomatic cu antipiretice, antiinflamatoare, mucolitice, expectorante. Tratamentul antibiotic este indicat numai în cazul suprainfecțiilor bacteriene.

TRATAMENTUL ADENOVIROZEI

Nu există tratament antiviral, de aceea se face doar tratament simptomatic.

TRATAMENTUL INFECȚIEI CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR

Tratamentul formelor severe se face în secțiile de terapie intensivă: oxigen, aspirarea secrețiilor, traheostomie. Tratamentul simptomatic constă din administrarea de bronhodilatatoare, expectorante, mucolitice. Tratamentul cu glucocorticoizi nu s-a dovedit eficient. Tratamentul antiviral se face cu Ribavirină administrată în aerosoli, 12-20 ore pe zi, 2-5 zile, 0,8 mg/kg/oră. Ribavirina scade semnele clinice și mărește saturația cu oxigen. Administrarea în aerosoli face să fie bine tolerată deoarece nu există cantități mari în sânge. Reacțiile adverse sunt anemie hemolitică reversibilă.

Medicamente inutile sau contraindicate în gripă.

Aspirina este contraindicată la copiii cu gripă din cauza riscului de sindrom Reye. Ea poate fi înlocuită cu paracetamol.

În absența unei suprainfecții bacteriene, antibioticoterapia este contraindicată. Antibioticele sunt inutile sau chiar periculoase, putând produce sensibilizări (până la șoc anafilactic), dismicrobisme, candidoze și selectarea de tulpini rezistente. Administrarea intranazală de antibiotice este contraindicată. Ea este ineficientă și crește riscul de sensibilizare. Antibioticoprofilaxia complicațiilor prin suprainfecție bacteriană este o problemă controversată, neexistând studii care să demonstreze eficiența ei. Ea poate fi eventual luată în discuție numai la pacienții cu boli cardiorespiratorii cronice.

Administrarea (injectabilă) de polidin este total ineficientă. Ea poate fi chiar periculoasă atunci când este efectuată ambulator de către persoane necalificate, care pot utiliza materiale incorect sterilizate (risc de transmitere a virusurilor hepatitice B, C, HIV).

Administrarea unor doze mari de vitamina C sau B nu și-a dovedit eficiența, dar unii autori consideră că sunt utile în vederea creșterii rezistenței nespecifice a organismului.

CRITERII DE SPITALIZARE ÎN GRIPĂ

Medicul de familie trebuie să recomande internarea într-o secție de **boli infectioase** în următoarele situații:

- bolnavii cu forme severe de gripă
- copiii (<5 ani) și bătrânii (>60 ani) care prezintă antecedente patologice semnificative: valvulopatii, insuficiență cardiacă sau respiratorie, BPOC, astm

bronşic, bronşiectazii, mucoviscidoză, diabet zaharat, ciroză hepatică, insuficienţă renală cronică, deficite imune congenitale sau dobândite

- suprainfecţii bacteriene respiratorii apărute la grupele de risc enumerate mai sus
- gripă cu fenomene encefalitice (delir, obnubilare, convulsii) sau cu tendinţă la colaps
- gravidele.

Următoarele cazuri trebuie îndrumate către un serviciu de Terapie Intensivă care poate acorda asistenţă respiratorie:

- sugarii sau copii mici cu crup gripal, bronşiolită capilară, pneumonii şi bronhopneumonii severe
- formele maligne de gripă
- pneumonii şi bronhopneumonii severe cu insuficienţă respiratorie acută.
- sindrom Reye

TRATAMENTUL INTRASPITALICESC

1. Tratamentul igienodietetic şi simptomatic este identic cu cel prezentat la tratamentul pre-spital.

2. Tratamentul complicaţiilor respiratorii prin suprainfectare bacteriană trebuie să fie adaptat bacteriei izolate sau probabile:

- Pentru otite, sinuzite şi pneumoniile pneumococice tratamentul a fost prezentat la tratamentul pre-spital;

- Pentru suprainfecţii bronhopulmonare diagnosticul bacteriologic este posibil numai în 30-50% din cazuri. În restul cazurilor antibioticoterapia se face empiric, în funcţie de vârstă şi de comorbidităţi.

Agenţii etiologici ai pneumoniilor în funcţie de vârstă sunt prezentaţi în tabelul 1, *iar* agenţii etiologici ai pneumoniilor în funcţie de comorbidităţi sunt prezentaţi în tabelul 2.

Antibioticoterapia de primă intenţie şi în caz de eşec la 48 de ore este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 1.

Agenţii etiologici ai pneumoniilor post-gripale în funcţie de vârstă

Grupa de vârstă	Agenţi etiologici probabili
Copil<6 ani	*H. influenzae* *Streptococcus pneumoniae* *Stafilococcus aureus* *Streptococcus pyogenes*

Copil >6 ani	*Streptococcus pneumoniae*
Adolescent, adult tânăr	*Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydia pneumoniae*
Adult >40 ani	*Streptococcus pneumoniae* *Legionella pneumophila*
Bătrâni	*Streptococcus pneumoniae* *H. influenzae*

Tabelul 2.

Agenții etiologici ai pneumoniilor post-gripale în funcție de comorbidități.

Teren	Agenți etiologici probabili
Insuficiență respiratorie cronică, BPOC	*S. pneumoniae* *Enterobacteriaceae* *Stafilococcus aureus* *H. influenzae* *Moraxella catarrhalis*
Etilism	*S. pneumoniae* *Klebsiella pneumoniae* Anaerobi
Mucoviscidoză	*Pseudomonas aeruginosa* *Stafilococcus aureus*
Pneumonie de inhalație	Asociere de bacili gram negativi și anaerobi
Infecție HIV	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *P. aeruginosa*

Tabelul 3.

Antibioticoterapia în suprainfecțile bacteriene respiratorii postgripale

Situația clinică	Antibiotice de primă intenție*	În caz de eșec, după 48 de ore
Exacerbare de bronșită cronică	Amoxicilină p.o.: adult 1,5 g-3 g/zi copil 50-100 mg/kg/zi; în 2-3/zi; 7-10 zile. Macrolide - eritromicină p.o.: adult 2 g/zi; copil 30 mg/kg/zi; în 2-3 prize/zi; 7-10 zile. - roxitromicină p.o.: adult 300 mg/zi copil 5-8 mg/kg/zi; în 2 prize/zi; 7-10 zile. - claritromicină p.o.: adult 0,5-1 g/zi copil 15 mg/kg/zi; în 2 prize/zi; 7-10 zile. Cefalosporine G1 sau G2 orale: - Cefaclor: adult 0,75-1,5 g/zi; copil 20-40 mg/kg/zi; în 3 prize/zi 7-10 zile. - Cefuroxim: adult 0,5-1 g/zi; copil 20 mg/kg/zi, în 2 prize/zi; 7-10 zile	Amoxicilină+acid clavulanic p.o. adult 1,5-3 g/zi;copil 80 mg/kg/zi în 2-3 prize/zi. Cefalosporine G3 orale: - cefixim: adult 0,4 g/zi; copil 8 mg/kg/zi; în 2 prize/zi. - cefpodoxime proxetil: idem. Ciprofloxacină p.o.: adult 1 g/zi în 2 prize/zi (contraindicat la copiii sub vârsta de 15 ani).
Suprainfecție BPOC + Insuficiență respiratorie	Amoxicilină + acid clavulanic, p.o. Cefalosporine G2, G3, p.o. Ciprofloxacină, p.o. Durată: 7-10 zile	Internare obligatorie Cefalosporine G3 injectabile - ceftriaxonă i.m./i.v.: adult 1 g/zi; copil 50 mg/kg/zi; 1 priză/zi; 7-10 zile.
Pneumonie interstițială	Macrolide p.o. sau Cicline p.o.: - Doxiciclină: adult 200 mg/zi; 1 priză/zi (contraindicată la copil) - Minociclină (idem)	
Pneumonie alveolară, în absența Rx.	Amoxicilină p.o./i.m.: adult: 3 g/zi; copil 50-100 mg/kg/zi; în 2-3 prize/zi; 12-14 zile.	Asocierea cu macrolide

la un individ sănătos		
Pneumonie la vârstnici; etilici; taraţi Pneumonii severe Pneumonii de inhalaţie	Amoxicilină/acid clavulanic i.v, + macrolide sau ciprofloxacină i.v., 14-21 zile Cefalosporine de G3 injectabile (ceftriaxonă i.v.) + macrolide sau ciprofloxacină i.v.; 14-21 zile	Internare obligatorie Cefalosporine G3 injectabil + Metronidazol i.v. (adult 1,5-2 g/zi; copil 30 mg/kg/zi).
Copil < 6 ani	Amoxicilină + acid clavulanic Cefalosporine G 3 injectabil, 10 zile.	
Pneumococ cu sensibilitate scăzută la penicilină	Amoxicilină 100 mg/kg/zi sau Ceftriaxonă 15-30 mg/kg/zi sau Cefotaximă 100 mg/kg/zi injectabil, 14 zile	Imipenem i.m./i.v.: adult 1-2 g/zi; copil 60 mg/kg/zi în 2-3 prize.

Elementele care stau la baza deciziei transferării bolnavului într-un serviciu de terapie intensivă sunt:

- frecvenţă respiratorie > 30/min, TA sistolică < 90 mmHg, AV > 140/min;
- Pa 0_2 < 60 mmHg;
- necesitatea respiraţiei asistate;
- afectare radiologică bilaterală sau multilobulară; creşterea opacităţii cu >50% în 48 de ore;
- stare de şoc, oligoanurie;
- necesitatea unui tratament vasopresor pentru >4 ore.

În afară de tratamentul etiologic, sunt necesare, în funcţie de gravitatea formei clinice: oxigenoterapie pe sondă nazală sau mască, bronhodilatatoare, expectorante, aspirarea secreţiilor, lichefierea secreţiilor (umidifierea aerului din încăpere, hidratare corespunzătoare, aerosoli, mucolitice), puncţie pleurală pentru drenaj în caz de pleurezie, respiraţie asistată, tratamentul stării de şoc.

3. În caz de gripă malignă cu edem pulmonar lezional tratamentul se asigură într-un serviciu de terapie intensivă. Oxigenoterapia și respirația asistată sunt absolut necesare, făcându-se sub controlul gazelor sanguine și a echilibrului acidobazic. Corticoterapia nu și-a dovedit eficiența. În această situație antibioticoprofilaxia este justificată.

4. În cazul decompensărilor cardiace, respiratorii, renale, hepatice, diabetice, tratamentul trebuie stabilit în urma unui consult interdisciplinar.

5. În cazul complicațiilor neurologice se solicită consult neurologic și se efectuează puncție lombară pentru examinarea cito-chimică a LCR. În aceste situații, pe lângă tratamentul simptomatic, se recomandă corticoterapie.

6. Complicațiile cardiace trebuie suspectate (clinic, ECG) de medicul infecționist și confirmate și tratate în colaborare cu cardiologul.

7. Sindromul Reye necesită internare în serviciul de terapie intensivă, iar tratamentul constă în:

- reechilibrare hidroelectrolitică;
- intubație și asistență respiratorie;
- perfuzii cu glucoză pentru corectarea hipoglicemiei;
- monitorizare hemodinamică;
- tratarea edemului cerebral, care este principala cauză de moarte (manitol 20%, glucoză hipertonă, furosemid). Unii recomandă monitorizarea tensiunii intracraniene printr-un cateter intraventricular;
- antibioticoprofilaxie;
- tratarea marilor tulburări metabolice: dializă, perfuzii cu aminoacizi.

8. Durata medie a spitalizării diferă în funcție de gravitatea formei clinice de gripă. Se apreciază că repausul la pat trebuie menținut încă 2-3 zile după dispariția febrei. Formele comune de gripă necesită o spitalizare de aproximativ 7 zile, iar cele complicate de 2-3 săptămâni.

Gripa necomplicată, la persoane fără un fundal patologic nu necesită urmărire pe termen lung. Gripa complicată, la persoane cu un fundal patologic ar trebui dispensarizată 2-3 săptămâni (controale clinice săptămânale) pentru a urmări vindecarea complicațiilor și compensarea afecțiunilor cronice decompensate.

Tratamentul și supravegherea la domiciliu a formelor ușoare și medii ale IRVA:

- repaus la pat 3-4 zile (sau + 2 zile după cedarea febrei)
- igiena cavității bucale (clătiri cu sol. de 2% bicarbonat de sodiu)
- igiena ochilor (folosind tampon curat și apă).

Dieta:

- alimentație suficientă
- lichide calde de băut (apă minerală, sucuri, ceai, lapte).

PROFILAXIA NESPECIFICĂ A IRVA

- Depistarea precoce şi activă: epidemiologic şi clinic.
- Izolarea: 5-7 zile
  - Formele uşoare şi medii – pacienţii se tratează la domiciliu;
  - Formele severe şi cu complicaţii - se spitalizează în secţiile de boli infecţioase ale spitalelor municipale (raionale) în saloane boxate.
- Aerisirea încăperilor, curăţenia, folosirea lămpilor bactericide.
- Spălarea pe mâini cu apă şi săpun, igiena personală.
- Dezinfecţia veselei bolnavului.
- Supravegherea persoanelor 7 zile de la contact.
- Eliminarea factorilor nocivi de mediu: fumatul, aglomeraţia etc.
- Sporirea calităţii în îngrijirea bolnavului.
- Măşti.
- Dieta bogată în vitamine.
- Multivitamine cu microelemente – toamna şi primăvara.

PROFILAXIA SPECIFICĂ A GRIPEI

Profilaxia specifică constă în vaccinare antigripală sau chimioprofilaxie. Vaccinurile aflate în uz pot fi cu virus viu inactivat, cu virus viu atenuat sau cu antigene virale obţinute prin recombinare genetică.

Vaccinul antigripal cu virus inactivat este cel utilizat în prezent pe scară largă. El conţine cel puţin două tipuri de virusuri A şi B şi tipurile care au circulat în sezonul anterior.

Indicaţiile vaccinării: persoanele cu risc crescut de infecţie sau risc crescut de a face forme severe, sau persoane care pot transmite boala grupelor de risc (vârsta peste 65 ani, copii, boli cronice pulmonare şi cardiopulmonare, diabet zaharat, astm bronşic, disfuncţii renale, hemoglobinopatii, imunodeprimaţi, persoane care primesc tratament cu aspirină prelungit), medici, asistente, infirmiere etc.

Contraindicaţiile vaccinării: persoane cu hipersensibilitate la proteina de ou (la cei cu risc crescut se poate face desensibilizarea).

Eficacitate: 67-92%, scade frecvenţa formelor severe, scade numărul internărilor. La bolnavii aflaţi în tratament citotoxic pentru neoplasme, cu insuficienţă renală titrul anticorpilor după vaccinare este scăzut.

Administrare: la adulţi o doză intramuscular; eventual repetat peste o lună la cei aflaţi în tratament citotoxic sau hemodializaţi. La copii, jumătate din doza adultului la o administrare; se fac două administrări la interval de o lună.

Reacții adverse: 5 % din cei vaccinați au reacții locale, 1-2 % febră (mai frecvent la copil), 1/100 000 pot prezenta sindrom Guillain-Barre (dintre aceştia 5% decedează, 5-10% rămân cu sechele neurologice severe).

Vaccinul cu virus viu atenuat este încă în studiu. Acest vaccin are avantajul administrării intranazale. El poate da forme uşoare de boală, dar nu şi la contacții celor vaccinați. Determină apariția anticorpilor nazali şi serici. Nu poate fi administrat la copii, gravide, tarați.

Chimioprofilaxia se poate face cu amantadină sau rimantadină. Amantadina se administrează în doze de 100 mg x 2 ori pe zi.

Profilaxia nespecifică constă în măsuri generale de igienă personală şi colectivă, educația populației. Pentru a împiedica extinderea epidemiilor bolnavii trebuie izolați la domiciliu în cazul formelor uşoare ți medii, sau la spital în cazul gripei severe sau complicate sau în cazul persoanelor cu risc crescut (extreme de vârstă, tarați). Administrarea de interferon recombinant α2 intranazal în scop profilactic în gripă, dar şi în alte viroze, este foarte costisitoare. Reacțiile adverse sunt: iritații ale mucoasei nazale, epistaxis.

PROFILAXIA INFECȚIEI PARAGRIPALE

Profilaxia specifică cu vaccin inactivat nu s-a dovedit eficientă. Sunt în curs de evaluare vaccinuri ce conțin glicoproteinele virale de suprafață obținute prin recombinare genetică. *Profilaxia nespecifică* este cea care poate fi folosită pe scară largă.

PROFILAXIA ADENOVIROZEI

Profilaxia specifică se face prin vaccinare cu vaccin inactivat prin formol, care este indicat numai copiilor şi adulților tineri aflați în colectivități (creşe, internate, şcoli, cămine, unități militare). Vaccinul poate fi administrat oral sau parenteral. Vaccinarea este limitată datorită oncogenității adenovirusurilor. Sunt în studiu vaccinuri obținute prin recombinare genetică care să conțină numai antigenele capsidei, nu şi ADN-ul viral.

Profilaxia nespecifică constă în izolarea bolnavilor, dezinfecția apei din bazinele de înot, tehnici de asepsie în spitale ca dezinfecția instrumentelor medicale (termometre etc.), mai ales în serviciile de oftalmologie.

PROFILAXIA INFECȚIEI CU VIRUSUL SINCIȚIAL RESPIRATOR

Profilaxia specifică nu a dat rezultatele scontate, copiii vaccinați cu virus inactivat au făcut forme severe de boală. Un vaccin eficient este greu de realizat. În studiu se află vaccinul viu atenuat cu tulpini mutante adaptate la rece şi vaccin recombinant care conține glicoproteinele de suprafață F şi G. Studii recente au

evidențiat o nouă generație de vaccinuri cu conținut epitopi selectați care stimulează răspunsul protector al limfocitelor B și T.

Profilaxia nespecifică: evitarea expunerii sugarilor, administrarea de imunoglobuline standard, respectarea măsurilor de igienă personală și în spital.

BRONȘITA ACUTA (BA)

DEFINIȚIE

Bronșita acută este inflamația acută a mucoasei arborelui traheobronșic de etiologie infecțioasă, care survine în absența unei patologii bronhopulmonare subiacente (bronșită cronică, bronșiectazii, BPOC). Ea debutează brusc cu tuse dureroasă, inițial seacă, care devine apoi productivă și se însoțește uneori de febră și dureri toracice. Aceste simptome se instalează rapid și sunt de obicei precedate de o infecție a căilor aeriene superioare (rinoree, strănut, odinofagie, disfonie). Evoluția bronșitei acute la un adult sănătos este de regulă benignă și autolimitantă în 7-10 zile. Tusea poate persista însă mai mult timp.

EPIDEMIOLOGIE

Bronsțitele acute survin, de obicei, în sezonul rece și sunt favorizate de tabagism, poluarea atmosferică și condițiile socioeconomice precare. În SUA se înregistrează anual 87 cazuri de BA/100000 indivizi/săptămână, cu un vârf în sezonul rece de 150 cazuri/100000 indivizi/săptămână. Pentru bronșita acută se acordă anual 12 milioane de consultații medicale, iar costul anual al bronșitei acute este estimat la 200-300 milioane $. Se apreciază că aproximativ 66% din BA sunt tratate cu antibiotice. În Franța, 25% din consultațiile acordate de medicii de familie sunt datorate infecțiilor respiratorii. Dintre acestea 66% sunt infecții de căi respiratorii superioare, iar 33% sunt infecții bronhopulmonare. În Europa, peste 80% din totalitatea infecțiilor respiratorii sunt tratate cu antibiotice.

ETIOLOGIE

Se apreciază că majoritatea bronșitelor acute, aproximativ 90%, sunt de *origine virală*, contaminarea fiind aerogenă. Virusurile cele mai des implicate sunt: virusurile gripale A și B, virusurile paragripale, rinovirusurile, mixovirusurile, enterovirusurile, coronavirusurile, adenovirusurile și virusul respirator sincițial (în special la persoanele în vârstă de peste 65 de ani).Numai 10% din bronșitele acute

au *etiologie bacteriană*. Bronşita acută bacteriană apare, de obicei, în evoluţia unei bronşite acute virale prin suprainfectare cu flora orofaringiană. În etiologie pot fi implicate *Streptococcus pneumoniae* (Sp), *Haemophylus influenzae* (Hi) şi *Moraxella catarrhalis* (Mc). Bacteriile cele mai frecvent implicate la adultul sănătos sunt: *Mycoplasma pneumoniae* (Mp), *Chlamydia pneumoniae* (Cp) şi *Bordetella pertussis* (Bp). Unele bronşite acute apar ca urmare a inhalării accidentale a unor *substanţe toxice iritative* cum ar fi amoniacul, dioxidul de azot sau de sulf, ozon etc.

FIZIOPATOLOGIE

Bronşita acută face de obicei parte dintr-o inflamaţie difuză a întregului aparatul respirator. Din punct de vedere anatomic traheobronşita constă în inflamaţia căilor aeriene cuprinse între glotă şi bronhiole.

În stadiile iniţiale ale bronşitei acute apar leziuni distructive la nivelul epiteliului bronşic, vasodilataţie şi hipersecreţie de mucus care sunt responsabile de faza catarală a bronşitei acute. Prin alterarea epiteliului bronşic, terminaţiile nervoase şi receptorii vor fi expuşi la acţiunea mediatorilor bronhoconstrictori şi proinflamatori. Astfel apare hiperreactivitatea bronşică, tusea prelungită şi bronhoobstricţia. Funcţia aparatului mucociliar este întotdeauna afectată, chiar şi atunci când leziunile epiteliale sunt minime. Persistenţa inflamaţiei şi a hipersecreţiei de mucus favorizează suprainfecţia bacteriană.

TABLOU CLINIC

Simptomele bronşitei acute se instalează, de obicei, după 3-4 zile de la infectarea aparatului respirator superior (de exemplu, gripă sau răceală) şi parcurg 2 faze:

- **Faza iniţială sau „uscată"** care durează 3-4 zile şi se manifestă prin:
  - tuse chintoasă, intensă, neproductivă, accentuată de inspir şi de modificările temperaturii ambiante – poate fi unicul simptom;
  - dureri sub formă de arsură retrosternală;
  - alterarea stării generale, cefalee şi astenie fizică;
  - poate apărea febră moderată (de obicei până la 38°C), febra înaltă poate indica prezenţa pneumoniei;
  - uneori dispnee de efort sau wheezing;
  - la examenul obiectiv se decelează raluri bronşice, predominant ronflante şi/sau sibilante.
- **Faza secundară sau „umedă"** care durează 4-5 zile şi se caracterizează prin:
  - tusea îşi pierde caracterul dureros şi sec;

- sputa poate fi mucoasă care devine mucopurulentă atunci când survine suprainfecția bacteriană. Uneori sputa poate avea caracter hemoptoic.
- semnele generale se atenuează şi dispar;
- la examenul obiectiv se decelează raluri bronşice ronflante. Uneori apar zone cu murmur vezicular diminuat, datorate unor atelectazii secundare obstruării bronşice cu dopuri de mucus.

Tusea şi expectorația diminuează progresiv în 1-3 săptămâni, prognosticul fiind, în majoritatea cazurilor, favorabil. Evoluția poate fi severă la vârstnici şi la persoanele cu boli cronice. Evoluția bronşitei acute este de obicei autolimitantă, cu vindecare spontană fără sechele. Tusea poate persista mai multe săptămâni sau chiar câteva luni. În acest caz se recomandă supravegherea apariției unei stări de hiperreactivitate bronşică postvirală care explică persistența tusei. La fumători, bronşita acută poate evolua ulterior către un tablou de bronşită cronică cu tuse cronică şi expectorație seromucoasă. Virusul herpes simplex 1 poate determina rareori la un adult imunocompetent o traheobronşită acută febrilă severă cu insuficiență respiratorie acută.

Radiografia pulmonară

În bronşita acută necomplicată nu există semne radiologice sesizabile, existând doar o uşoară hiperinflație pulmonară, tradusă prin creşterea spațiului clar retrosternal, evidențiată pe radiografia de profil. Formele complicate pot da mici zone de atelectazie provocate de obstrucțiile bronşice.

Radiografia de sinusuri permite depistarea unei sinuzite cronice sau a unei infecții de focar care ar putea fi la originea bronşitei acute.

Radiografia panoramică dentară poate fi uneori utilă în căutarea unei infecții dentare latente sau a unui granulom apicodentar.

Examenul sputei

Examenul citobacteriologic al sputei are importanță redusă în diagnosticul etiologic al bronşitei acute deoarece evidențiază în majoritatea cazurilor o floră microbiană polimorfă, polinuclare alterate şi celule bronşice descuamate. Din această cauză examenul citobacteriologic al sputei este rareori indicat în managementul bronşitei acute. În plus, agenții etiologici pentru care există un tratament etiologic (Mp, Cp, virusuri gripale) sunt greu de decelat prin metode uzuale de diagnostic.

Examenul citologic al sputei poate avea valoare orientativă:

- predominanța netă a mononuclearelor pe frotiurile colorate Gram sau Giemsa este observată în bronșitele acute virale (cu excepția adenovirusurilor) și în bronșita acută cu Mp sau Cp.
- predominanța netă a polimorfonuclearelor este specifică bronșitei acute bacteriene.

Predominanța netă a unei bacterii (10^6-10^7 germeni/ml) în spută poate avea uneori valoare orientativă pentru diagnosticul etiologic.

Explorarea funcțională respiratorie este recomandată numai atunci când bronșita acută survine în următoarele situații: bronșită cronică, insuficiență respiratorie cronică, astm bronșic sau tuse persistentă. Ea cuprinde măsurarea volumelor și debitelor respiratorii precum și gazometria arterială în repaus și la efort..

Gazometria arterială este recomandată în caz de accentuare a dispneei care sugerează o decompensare a unei insuficiențe respiratorii cronice sau o stare de rău astmatic la un bolnav cu astm bronșic rebel la tratamentul convențional. Agravarea unei hipoxemii cronice sau apariția hipercapniei cu acidoză respiratorie impune spitalizarea.

Bronhoscopia și scanner-ul toracic sunt recomandate în caz de infecții respiratorii recidivante cu aceeași localizare, în vederea depistării unor bronșiectazii sau a unui cancer bronhopulmonar.

DIAGNOSTIC

Bronșita acută trebuie suspectată la orice pacient cu infecție respiratorie acută care prezintă ca simptom principal tusea. Diagnosticul bronșitei acute presupune excluderea altor afecțiuni respiratorii însoțite de tuse.

La un adult fără antecedente patologice semnificative diagnosticul clinic de bronșită acută este ușor, bazându-se pe următoarele elemente clinice: tuse umedă febrilă, dureri retrosternale, raluri ronflante, alterarea stării generale. În acest caz, examenele paraclinice nu sunt necesare și nu se recomandă antibioticoterapie. Pacienții trebuie să cunosca că sunt contagioși pe cale aeriană. Atunci când tusea persistă mai mult de 2 săptămâni, probabil că nu este vorba numai de o infecție virală, fiind necesare investigații suplimentare.

Anamneza trebuie să furnizeze date referitoare la: expunerea la substanțe toxice sau fumat, prezența de cazuri similare de boală în anturajul apropiat, vaccinarea antigripală, antecedente patologice (afecțiuni cardiorespiratorii cronice) etc. Examenul fizic trebuie să fie complet, să insiste atât asupra căilor aeriene superioare cât și asupra celor inferioare și să excludă alte cauze de tuse. O auscultație

atentă a pulmonului poate exclude o pneumonie, dar la cea mai mică suspiciune trebuie efectuată o radiografie pulmonară.

FORME CLINICE DE BRONŞITĂ ACUTĂ

- **Bronşita acută** – afectează bronhiile mici şi bronhiolele, care sunt blocate de mucus aderent şi vâscos. Apare, în special, la copii, în cursul evoluţiei unei viroze. Boala este foarte severă, se manifestă prin dispnee marcată şi raluri sibilante şi subcrepitante fine bilateral.
- **Bronşita hemoragică** – cu spută hemoptoică sau chiar hemoptizie; apar, mai ales, în cazul gripelor sau spirochetozelor bronşice.
- **Bronşita secundară**, dependentă, care ascunde o altă afecţiune, se întâlneşte în:
  - unele boli infecto-contagioase, constituind debutul acestora (rujeolă, gripă, tuse convulsivă);
  - afecţiuni pulmonare mai severe (pneumonie, bronhopneumonie);
  - tuberculoză pulmonară, cancer pulmonar – situaţii în care bronşita trenează peste 2 săptămâni şi are tendinţă să se agraveze în pofida tratamentului aplicat.

COMPLICAŢII

Majoritatea persoanelor nu dezvoltă complicaţii. În cazul în care acestea apar, ele pot fi:

- pneumonia: atunci când simptomele se modifică (oboseală marcată, febră înaltă, dureri în piept, dispnee) este semn că s-a instalat pneumonia;
- recurenţa bronşitei: apare, de obicei, la persoanele fumătoare, la cele cu imunitate scăzută (bolnavii cu SIDA, fibroză chistică sau cancer);
- bronşita acută poate cauza şi distrugerea pereţilor bronhiilor (bronhoectazii).

VINDECAREA depinde de mai mulţi factori, printre care:
- vârsta şi starea sănătăţii;
- agentul patogen care a produs infecţia (bronşita acută virală este, de obicei, mai puţin severă decât cea produsă de bacterii);
- fumatul.

TRATAMENTUL

1. Antibioterapia

Atât școala medicală franceză, cât și cea americană, recomandă pentru bronșita acută a adultului sănătos numai un tratament simptomatic, contraindicând antibioterapia.

De la această regulă fac excepție următorii pacienți: fumători adevarați, persistența tusei productive peste 7 zile; prezența de raluri bronșice difuze. În aceste cazuri se pot recomanda antibiotice din grupul macrolidelor sau tetraciclinelor pentru 7-10 zile (posologia va fi prezentată la bronșitele cronice acutizate).

Unii autori americani recomandă doxiciclină (100 mg x 2/zi, timp de 5-10 zile) pentru pacienții în vârstă de peste 55 de ani cu tuse frecventă și manifestări generale supărătoare.

Din păcate, ca în multe alte infecții, și în bronșita acută continuă să se facă abuz de antibiotice. Principalele cauze ale abuzului de antibiotice sunt: insistența pacientului; comoditatea medicului; supraevaluarea etiologiei bacteriene în BA; confuziile cu pneumonia interstițială.

2. Tratamentul simptomatic cuprinde:

- antitusive sau mucolitice în funcție de caracterul tusei;
- antiinflamatorii locale și/sau bronhodilatatoare. Atunci când bronhospasmul este simptomul predominant se recomandă inhalarea de beta 2 adrenergice;
- hidratare adecvată pentru a preveni uscarea secrețiilor bronșice;
- antipiretice;
- interzicerea fumatului și repaus la pat în timpul perioadei febrile.

Formele clinice severe de bronșită acută impun spitalizarea pentru oxigenoterapie și asistență respiratorie. Atunci când după o bronșită acută tusea persistă mai mult de 1 lună se recomandă investigații suplimentare.

ASTMUL BRONȘIC (AB)

Astmul bronșic este o boală inflamatoare cronică a căilor aeriene cu implicarea a numeroaselor celule (eozinofile, limfocite T, macrofage, mastocite etc.) și mediatori, care se instalează la persoanele cu predispoziție genetică. Datorită inflamației cronice se instalează hiperreactivitatea bronșică, având drept consecință obstrucția aeriană reversibilă sau parțial reversibilă cu reducerea fluxului aerian. Aceste fenomene survin ca urmare a expunerii la stimuli capabili să

declanşeze criza de astm. Printre aceşti stimuli se numără: poluanţii atmosferici, diverşi iritanţi chimici, antigeni animali (puf, pene, peri), praful, fumul de ţigară, polenul, dar şi condiţii ca: frigul, efortul fizic, emoţiile puternice. Tot în această categorie intră şi unele infecţii virale.

Astmul bronşic se caracterizează prin prezenţa cronică a inflamaţiei în căile aeriene, iar pe acest fundal au loc crize, (exacerbări) de dispnee paroxistică. Între aceste crize, cu tratament adecvat, funcţia respiratorie poate avea aspect cvasinormal.

Epidemiologie. Astmul afectează în toată lumea aproximativ 300 de milioane de persoane. Prevalenta globală este de 1% - 18 %, cu creştere moderată a valorilor în anumite ţări OMS estimează că astmul este responsabil în fiecare an de 15 milioane de DALY pierduţi (ani de viaţă ajustaţi în funcţie de dezabilitate) şi de 250000 decese si in Republica Moldova ar fi peste 160 mii de astmatici (aproximativ 4,0% din populatie). Mortalitatea nu pare să se coreleze bine cu prevalenta.

Factorii care influenţează riscul de apariţie al astmului pot fi împărţiţi în factori care cauzează dezvoltare astmului şi factori care declanşează simptomele astmului; unii factori pot cauza ambele situaţii. Primii includ factorii care ţin de gazdă (care sunt în primul rând genetici) şi ultimii sunt de obicei factori care ţin de mediul înconjurător (Tabelul 4).

Tabelul 4.

Factori care influenţează dezvoltarea şi manifestarea astmului

Factori care ţin de gazdă	Factori care ţin de mediul înconjurător
- *Genetici:* Atopia Predispoziţia genetică la hiperreactivitatea căilor aeriene - *Obezitate* - *Sex*	*Alergeni:* *de interior (domiciliari):* acarieni, alergenii gândacului de bucătărie, fungi, praf de casă, mucegaiuri, drojdii, animalele cu blană (câini, pisici, şoareci) *de exterior:* polen, fungi, drojdii, mucegaiuri Infecţii, predominant virale *Factori profesionali de sensibilizare* *Fumul de ţigară*

Corelaţia dintre astm şi statusul economic: astmul este mai frecvent la populaţia bogată decât la cea săracă (indiferent că aceste populaţii provin din ţări bogate sau în curs de dezvoltare) şi se explică prin diferenţele privind modul de viaţă, expunerea la alergeni şi accesul la serviciile medicale.

Factorii care ţin de gazdă

Factori genetici. Astmul are o componentă genetică ereditară, existând mai multe gene implicate. Componenta genetică are implicaţii în patru arii principale:
- producţia de anticorpi IgE alergen specifici (atopie);
- hipersensibilitatea căilor aeriene;
- producerea mediatorilor inflamaţiei în exces, cum ar fi citokinele, chemokinele şi factorii de creştere;
- răspuns imunocelular cu angajarea prevalentă a limfocitelor Th2 – „ipoteza igienei".

Obezitatea. Este un factor de risc pentru astm. Mediatori cum ar fi leptinele pot afecta funcţia căilor aeriene şi pot creşte probabilitatea dezvoltării astmului.

Sexul. Astmul este mai frecvent la copii de sex masculin. Înainte de vârsta de 14 ani, prevalenta astmului este aproape de două ori mai mare la băieţi decât la fete. Pe măsură ce copiii se maturizează, diferenţa dintre sexe se inversează, şi în perioada adultă prevalenta astmului e mai mare la femei decât la bărbaţi. Cauzele acestei diferenţe nu sunt clare.

Factorii de risc din mediul înconjurător

Există o interacţiune între factorii care influenţează riscul apariţiei astmului şi factorii care cauzează simptomele astmului.

Alergenii. Deşi alergenii de interior şi exterior sunt bine cunoscuţi pentru faptul că produc exacerbări ale astmului, rolul lor specific în apariţia astmului nu este încă complet elucidat. Pentru anumiţi alergeni, cum ar fi cei derivaţi din praful din casă (acarieni) şi cei de la gândacii de bucătărie, prevalenta apariţiei sensibilităţii este direct corelată cu expunerea. Deşi anumite date sugerează că expunerea la alergenii acarienilor din praful de casă poate fi un factor cauzal în apariţia astmului, alte studii au pus sub semnul întrebării această interpretare.

Infecţiile. În perioada copilăriei, anumite virusuri pot fi asociate cu debutul fenotipului de astm. *Virusul sinciţial respirator* şi *virusul parainfluenza* produc un ansamblu de simptome care include bronşiolita, asemănătoare astmului la copil. Un număr de studii prospective pe termen lung asupra copiilor internaţi în spital cu infecţii cu VSR, au demonstrat că aproximativ 40% dintre ei vor continua să aibă wheezing sau astm mai târziu..

„Ipoteza igienei" sugerează că expunerea la infecții în primii ani de viață (datorată unei igiene mai precare) influențează dezvoltarea sistemului imunitar la copil pe o cale „non-alergică", ceea ce ar corespunde unui risc redus de apariție atât a astmului, cât și a altor boli alergice. Deși „ipoteza igienei" continuă să fie studiată, acest mecanism poate explica asociațiile observate între mărimea familiei, ordinea celor născuți, modul de îngrijire zilnică și riscul de astm.

Factorii profesionali. Astmul profesional, este definit ca astm provocat de expunerea la un agent întâlnit în mediul profesional. Astmul profesional apare în general la adulți, având o frecvență de 1 la 10 cazuri de astm în rândul celor apți de muncă. Astmul este cea mai comună tulburare respiratorie profesională din țările industrializate. Ocupațiile cu risc crescut pentru apariția astmului profesional sunt: munca în agricultură, pictura, vopsitoria, serviciile de curățenie, prepararea maselor plastice. Atopia și fumul de țigară pot crește riscul sensibilității față de factorii profesionali. Cea mai importantă metodă de prevenire a astmului profesional este eliminarea sau reducerea timpului de expunere la factorii profesionali cu potențial sensibilizant.

Fumul de țigară. Fumatul este asociat cu:

- accelerarea declinului funcției pulmonare la persoanele cu astm;
- creșterea severității astmului;
- reducerea răspunsului la tratament cu corticosteroizi inhalatori și sistemici (deoarece pacienții fumători au o inflamație predominant neutrofilică în căile aeriene), diminuând capacitatea de a controla astmul.

Expunerea la fumul de țigară atât prenatal, cât și după naștere este asociată cu un risc mai mare de apariție a simptomelor asemănătoare astmului în copilărie.

Fumatul mamei în timpul sarcinii influențează dezvoltarea plămânului: copiii mamelor fumătoare sunt de 4 ori mai predispuși să dezvolte wheezing în primul an de viață.

Poluarea aerului exterior/interior. Rolul aerului poluat în apariția astmului rămâne un subiect controversat. Este cert că exacerbările astmului sunt corelate cu nivelurile crescute de poluare a aerului. Asociații similare au fost observate și în legătură cu poluanții din interior (fumul de țigară, fumul rezultat din arderea gazului metan și a carburanților de biomasă folosiți pentru încălzire și răcire, praful și infestările cu gândaci de bucătărie, mucegaiurile din locuințe cu igrasie).

Dieta. Copiii alimentați cu lapte de vacă sau proteine de soia au o incidență mai mare a wheezing-ului în primii ani ai copilăriei comparativ cu cei hrăniți cu laptele de mamă.

Unele date sugerează că anumite caracteristici ale dietelor occidentale, cum ar fi folosirea excesivă a hranei prelucrate şi reducerea numărului de antioxidanţi, creşterea consumului acizilor graşi σ-6 polinesaturaţi (care se găsesc în margarină şi ulei vegetal) şi diminuarea celor σ-3 polinesaturaţi (care se găsesc în uleiul de peşte) au contribuit la o creştere a astmului şi a bolilor atopice.

Patogenie

Astmul este o boala inflamatoare a căilor aeriene, cu participarea mai multor celule inflamatorii şi mediatori.

Inflamaţia căilor aeriene în AB. Inflamaţia căilor aeriene în astm este persistentă chiar dacă simptomele sunt intermitente. Relaţia dintre severitatea astmului şi intensitatea inflamaţiei nu este clar stabilită. Inflamaţia afectează toate căile aeriene, la majoritatea pacienţilor, inclusiv aparatul respirator superior şi nazofaringele, cu efecte fiziopatologice mult mai pronunţate în bronhiile de calibru mediu. Fenotipul inflamaţiei căilor aeriene pare să fie similar în toate formele clinice ale astmului, indiferent dacă e alergic, non-alergic, indus de aspirină sau de efort fizic şi indiferent de vârsta.

Celulele inflamatorii. Inflamaţia caracteristică din bolile alergice este manifestată în astm prin activarea mastocitelor, creşterea numărului eozinofilelor activate, a limfocitelor Th2, a receptorilor pentru limfocitele NK, având ca consecinţă eliberarea de mediatori ai inflamaţiei care contribuie la apariţia simptomelor clinice.

Activarea celulelor *mastocitare* ale mucoasei eliberează mediatori bronhoconstrictori precum histamină, cistein-leukotriene, prostaglandina D. Aceste celule sunt activate de alergeni prin receptorii de IgE cu afinitate crescută, sau prin stimuli osmotici (bronhoconstricţie indusă de exerciţiu). Creşterea numărului de celulele mastocitare în musculatura netedă a căilor aeriene poate fi corelată cu hipersensibilitatea căilor aeriene.

Eozinofilele sunt prezente în număr mare în căile aeriene, eliberează proteine care pot leza celulele epiteliale ale căilor aeriene. Ele pot avea de asemenea un rol în eliberarea factorilor de creştere şi de remodelare a căilor aeriene.

Limfocitele T sunt prezente în număr crescut în căile aeriene, eliberează citokine specifice, inclusiv IL-4, IL-5, IL-9 şi IL-13 care orchestrează inflamaţia eozinofilică şi producţia de IgE din limfocitele B. O creştere a activităţii celulei Th2 se poate datora în parte unei reduceri a celulelor T reglatorii care inhibă în mod normal celulele Th2. Există şi o creştere a celulelor NK, care eliberează un număr mare de T helper 1 (Th1) şi citokine Th2.

Celulele dendritice interacționează cu alergenii de pe suprafața căilor aeriene și migrează în noduli limfatici regionali, unde interacționează cu celulele T modulatoare și în final stimulează producția de celule Th2 din celulele T.

Macrofagele sunt în număr crescut în căile aeriene și pot fi activate de alergeni prin receptori IgE cu afinitate scăzută, cu eliberarea mediatorilor inflamatori și a citokinelor care amplifică răspunsul inflamator.

Neutrofilele: numărul lor este crescut în căile aeriene și în spută la pacienții cu astm sever și la fumătorii astmatici, dar rolul fiziopatologic al acestor celule este neclar. Uneori creșterea lor se poate datora terapiei cu glucocorticosteroizi.

Celulele epiteliale eliberează multiple proteine inflamatorii în astm, cum sunt citokine, chemokine și mediatori lipidici. Virusurile și poluanții aerului interacționează cu celulele epiteliale.

Celulele musculaturii netede aeriene eliberează proteine inflamatorii similare cu celulele epiteliale.

Celulele endoteliale în vasele bronșice joacă un rol în recrutarea celulelor inflamatorii din circulație în căile aeriene.

Fibroblastele și miofibroblastele produc componente ale țesutului conjunctiv (colagen și proteoglicani) cu rol în remodelarea bronșică.

Nervii căilor aeriene: fibrele colinergice pot fi activate pe cale reflexă cu producerea bronhoconstricției și a secreției de mucus. Nervii senzitivi, care pot fi sensibilizați prin stimuli inflamatori inclusiv de tip neurotrofic, produc modificări ale reflexelor și simptome ca tusea sau senzația de constricție toracică, și pot elibera neuropeptide inflamatorii.

Mediatorii inflamației. Au fost identificați peste 100 de diferiți mediatori implicați în astm și care mediază răspunsul inflamator complex al căilor aeriene.

Chemokinele sunt importante în activarea celulelor inflamatorii în căile aeriene și sunt prezente în celulele epiteliale ale căilor aeriene. Chemokinele activate și controlate de tymus (thymus and activated-regulated chemokines TARC) și chemokinele derivate din macrofage (MDC) recrutează celulele Th2.

Cisteinil-leucotrienele sunt mediatori bronhoconstrictori și proinflamatori derivați mai ales din mastocite și eozinofile. Ele sunt substanțe mediatoare a căror inhibiție a fost asociată cu o îmbunătățire a funcției pulmonare și a simptomelor astmului.

Citokinele dirijează răspunsul inflamator în astm și determină severitatea bolii. Principalele citokine includ IL-1_{β} și TNFα, care amplifică răspunsul inflamator, și GM-CSF, care prelungește supraviețuirea eozinofilelor în căile aeriene. Citokinele derivate din Th2 includ IL-5, care este necesară pentru diferențierea și

supraviețuirea eozinofilelor; IL 4, care este importantă pentru diferențierea celulelor Th2, și IL 13, necesară pentru formarea IgE.

Histamina este eliberată din mastocite și contribuie la bronhoconstricție și la răspunsul inflamator.

Oxidul nitric (NO) este un vasodilatator puternic, produs predominant prin acțiunea sintazei inductoare de oxid nitric în celulele epiteliale ale căilor aeriene. NO exhalat este tot mai folosit în monitorizarea eficienței tratamentului astmului, datorită corelării acestuia cu intensitatea inflamației din astm.

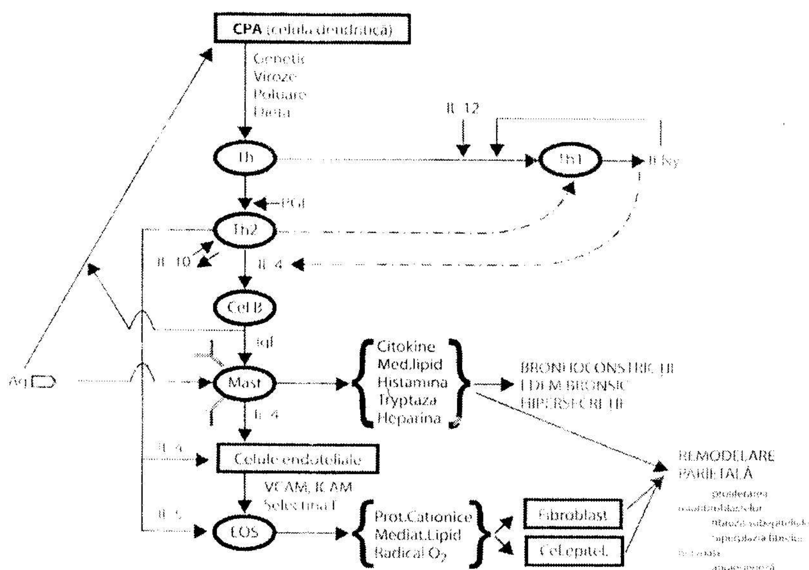


Figura 2. Schemă de **patogeneză a inflamației în astmul bronșic (42)**

LEGENDĂ. Ag. – alergen; CPA - celulă prezentatoare de antigen; Cel. B - limfocit B; EOS - eozinofil; ICAM - moleculă de adeziune; IL (4,5,6) - interleukine; Mast - mastocit; Th (1,2) - limfocit T-helper (subseturile 1 sau 2); VCAM - moleculă de adeziune; Linia continua - acțiune stimulatoare, excitantă; Linia întreruptă - acțiune inhibitoare, franatoare.

Prostaglandina D_2 este un bronhoconstrictor derivat predominant din celulele mastocitare și este implicat în recrutarea celulei Th2 spre căile aeriene.

Modificările structurale ale căilor aeriene sunt descrise ca remodelare a căilor aeriene. Fibroza subepitelială rezultă din depozitarea fibrelor de colagen și a proteoglicanilor sub membrana bazală. Este prezentă la toți pacienții cu astm,

inclusiv la copii, chiar și înainte de apariția simptomelor și poate fi influențată de tratament. Fibroza apare și în alte straturi ale peretelui căilor aeriene, cu depozitare de colagen și proteoglicani. Musculatura netedă a căilor aeriene creste, datorită atât hipertrofiei (dimensiunea crescută a fibrelor), cât și hiperplaziei (creșterea numărului), și contribuie la îngroșarea peretelui căilor aeriene. Acest proces corelează cu severitatea bolii și poate fi cauzat de mediatorii inflamației, cum ar fi factorii de creștere.

Vasele de sânge din peretele căilor aeriene proliferează sub influența factorilor de creștere cum ar fi factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF) și poate contribui la îngroșarea peretelui căilor aeriene.

Hipersecreția de mucus rezultă din numărul crescut de celule secretoare în epiteliul căilor aeriene și din hipertrofierea glandelor submucoase.

Unele dintre aceste modificări au legătură directă cu severitatea bolii și pot cauza îngustarea ireversibilă a căilor aeriene.

Fiziopatologie

Sunt câțiva factori care contribuie la apariția îngustării căilor aeriene în astm.

- *Contracția musculaturii netede a cailor aeriene* ca răspuns la multipli mediatori bronhoconstrictori și neurotransmițători este un mecanism predominant al îngustării cailor aeriene și reversibil prin intermediul bronhodilatatoarelor.
- *Edemul cailor aeriene* se datorează extravazării microvasculare crescute ca răspuns la mediatorii inflamației. Acesta poate fi important în timpul exacerbărilor acute.
- *Îngroșarea căilor aeriene* se datorează modificărilor structurale, adesea denumită „remodelare"; poate fi importantă în formele severe de boală și nu e complet reversibilă prin terapia uzuală.
- *Hipersecreția de mucus:* poate conduce la ocluzie luminală („blocarea cu mucus") și este consecința creșterii secreției de mucus și a exudatelor inflamatorii.

Obstrucția căilor aeriene este la început paroxistică, fiind separată de intervale complet asimptomatice. Continuarea expunerii la alergenele specifice și absența intervenției terapeutice standardizate va duce la progresia inflamației cu creșterea frecvenței acutizărilor și antrenarea evoluției spre cronicizare. În această fază cele mai multe cazuri dezvoltă un grad de obstrucție ireversibilă.

Hiperreactivitatea bronșică este caracteristica funcțională a astmului, rezultând din îngustarea căilor aeriene la un pacient cu astm ca răspuns la un stimul care este inofensiv la o persoană sănătoasă. Se produce o limitare variabilă a fluxului de aer cu intermitența simptomelor. Hiperreactivitatea căilor aeriene este

corelată atât cu inflamația, cât și cu repararea căilor aeriene, fiind parțial reversibilă prin terapie

Exacerbările. Agravările ocazionale ale astmului se produc ca rezultat al expunerii la factorii de risc, sau „factori declanșatori", curii ar fi exercițiile fizice, poluarea aerului și anumite condiții meteorologice. Exacerbările prelungite se datorează de regulă infecțiilor virale ale tractului respirator superior (date în particular de rinovirusuri și VSR) sau expunerii la alergeni care cresc inflamația căilor aeriene inferioare (inflamații acute sau cronice) care pot persista vreme de câteva zile sau săptămâni.

Astmul nocturn. Mecanismele prin care astmul se agravează noaptea nu sunt complet elucidate. Sunt invocate ritmurile circadiene ale circulației unor hormoni (epinefrinele, cortizolul și melatonina) și mecanismele neurone cum este tonusul colinergic. Noaptea există o creștere a inflamației căilor aeriene, probabil, și prin reducerea mecanismelor antiinflamatorii endogene. Contactul pe perioada nopții cu diferite alergene prezente în cameră (puf/fulgi din perne, spori de mucegai) și refluxul gastro-esofagian reprezintă alți factori declansatori.

Astmul bronsic aspirinic (astm de toleranta la acidul acetic): inhibiția ciclooxigenazei de către aspirină sau alte AINS amorseaza mecanismele care duc la declanșarea crizei bronhospastice prin faptul că produc un dezechilibru între prostaglandinele bronhoconstrictoare și tromboxani sau prin comutarea metabolismului acidului arahidonic de la calea ciclooxigenazei la cea a lipooxigenazei, conducând la amplificarea producției de leukotriene.

Astmul bronsic provocat de efort fizic: răcirea mucoasei aparatului respirator este considerat mecanismul declanșator, iar pierderea de căldură și evaporarea ei in timpul hiperventilației contribui la aceasta. Unii pacienți cu astm sever dezvoltă o limitare progresivă a fluxului de aer care nu este complet reversibilă cu terapia disponibilă în momentul de față.

Astmul dificil. Motivele pentru care unii pacienți dezvoltă un astm care este dificil de controlat și relativ insensibil la efectele glucocorticosteroizilor nu sunt pe deplin studiate. Acești pacienți prezintă o slabă complianță la tratament, tulburări psihologice și psihice. O componentă genetică poate contribui în anumite cazuri. Mulți dintre acești pacienți prezintă astm dificil încă de la debutul bolii. Patogenia acestei forme de astm pare similară celei clasice, dar există o creștere a neutrofilelor, o alterare mai importantă a căilor aeriene mici și mai multe modificări structurale.

Manifestările clinice în AB

Diagnosticul de astm este sugerat de prezența simptomelor astmatice:

- Dispneea
- Tusea
- Wheezing-ul (respirație șuierătoare)
- Senzația de constricție toracică

Aceste simptome sunt relativ nespecifice. Dar sunt anumite caracteristici care pot sugera mai întâi astmul, decât alte boli:

- Variabilitatea (în cursul aceleiași zile sau de la o zi la alta sau de la un sezon la altul) și/sau intermitența (normal între manifestări).
- Agravare nocturnă sau dimineața devreme.
- Apariția după acțiunea unor factori declanșatori specifici (alergene, antiinflamatoare nesteroidiene) sau nespecifici (fum, mirosuri puternice, aer rece, efort fizic, beta-blocante sistemice sau locale).
- Ameliorare sau dispariție după tratament antiastmatic.
- Istoric personal sau familial de astm sau alte boli atopice (rinită alergică, dermatită atopică).

Astmul tusigen este o formă particulară mai rara a astmului in care simptomul dominant (uneori unicul) este tusea neproductivă, chinuitoare cu evoluție recurentă si dominanță nocturnă. Diagnosticul astmului tusiv necesită punerea în evidență a variabilității funcției pulmonare sau a hiperreactivității bronșice și uneori evaluarea sputei pentru prezența de eozinofile.

Examenul fizic poate fi normal, întrucât manifestările astmatice pot fi intermitente. Dacă pacientul este examinat în momentul în care manifestările astmatice sunt prezente, se pot observa:

- Semne de obstrucție difuză a căilor aeriene:
  - raluri sibilante bilaterale difuze (uneori doar în expirul forțat)
  - expir prelungit (durata auscultatorie a expirului este cel puțin la fel de lungă ca a inspirului)
- Semne de hiperinflație toracică: torace cu diametre crescute, diminuarea difuză a murmurului vezicular
- Semne de insuficiență respiratorie (în exacerbări severe): cianoză, tahicardie, folosirea mușchilor accesori, tiraj intercostal, confuzie sau chiar comă. Sensibilitatea examenului fizic respirator este relativ mică, putând fi normal chiar în prezența obstrucției confirmate spirometric.

Examenul fizic poate pune în evidență în plus manifestări rinosinusale (edem de mucoasă, rinoree excesivă, polipoză nazală) sau cutanate (în special dermatită atopică) ale bolilor atopice asociate.

Teste de diagnostic şi monitorizare în AB

- **Aprecierea funcţiei pulmonare**

Înaintea începerii unui tratament de control pe termen lung, este recomandată obiectivarea unei anomalii funcţionale pulmonare caracteristice astmului. Măsurarea funcţiei pulmonare obiectivează limitarea fluxului aerian indicând severitatea, reversibilitatea şi variabilitatea acesteia şi confirmă astfel diagnosticul de astm. Acest lucru este necesar întrucât manifestările astmatice pot fi subapreciate de pacienţi, în special de cei cu astm vechi, precum şi de medici.

Spirometria este metoda recomandată pentru măsurarea limitării fluxului aerian şi a reversibilităţii acesteia la pacienţii suspectaţi de astm cu vârsta de peste 5 ani. Volumul expirator maxim în prima secundă (VEMS) şi capacitatea vitală forţată (CVF) precum şi raportul lor (VEMS/CVF) constituie parametri esenţiali efectuati în cursul unei manevre expiratorii forţate. Creşterea valorii **VEMS cu > 12%** sau **cu > 200 ml** din valoarea prebronhodilatator, după **15 minute** de la administrarea a **200-400 pg salbutamol** pe cale inhalatorie este apreciată ca semnificativă pentru diagnosticul de astm. Măsurarea debitului expirator de vârf (Peak Expiratory Flow – PEF) cu ajutorul unui peakflowmetru constituie o metodă alternativă de evaluare a limitării fluxului aerian în astm. Creşterea PEF cu peste 60 L/min sau peste 20% din valoarea prebronhodilatator la 15 minute după administrarea a 200-400 pg salbutamol pe cale inhalatorie reprezintă pragul de semnificaţie pentru diagnosticul de astm. Variabilitatea funcţiei pulmonare poate fi pusă în evidenţă prin măsurători repetate ale PEF; în mod obişnuit PEF este determinat dimineaţa la trezire înainte de administrarea unui bronhodilatator şi seara imediat înainte de culcare. Prezenta unei variabilităţi PEF > 20% (şi o diferenţă minimă de 60 l/min) ideal în cel puţin 3 zile pe săptămână pentru cel puţin două săptămâni, este înalt sugestiva in diagnostic de astm. Acest test este relativ specific, dar puţin sensibil.

Monitorizarea PEF este utilă pentru identificarea factorilor declanşatori ai astmului, în mediul domiciliar şi ocupaţional; în acest scop sunt necesare multiple determinări pe 24 de ore pentru a identifica legătura dintre agravarea funcţiei pulmonare în relaţie cu o anumită expunere domiciliu sau la locul de muncă.

Teste farmacologice

Testul cu b2-agonist (testul bronfodilatator) – valorile spirograficesau ale PEF-metriei efectuata la 15 minute dupa inhalarea unei doze de β2-agonist cu durata scurta de actiune sunt comporate cu cele obţinute inainte de inhalare. Creşterea valorilor VEMS cu 12% sau ale PEF cu 20% sunt sugestive pentru astm.

Testul de efort

Spirografia (PEF-metria) se face initial si la 5-10 minute dupa un efort fizic nestandartivat (alergarea sau execcitii fizice), dar suficient pentru a spari semnificativ frecventa pulsului (până la 120/min. scaderea de VEMS 2% sau de PEF 20 % este sugestivă pentru astm (bronhospasm de efort).

- **Măsurarea statusului alergic**

Prezența atopiei sau a unei boli atopice (în special rinita alergică) crește probabilitatea diagnosticului de astm la cei cu simptome sugestive, dar absența lor nu exclude diagnosticul de astm. Diagnosticul statusului atopic se obține prin testare cutanată. Determinarea IgE specifice în ser nu aduce informații suplimentare și este mai scumpă. Determinarea IgE totale serice nu este utilă pentru diagnosticul statusului atopic. Provocarea alergenică pe cale inhalatorie este folosită în mod excepțional, aproape exclusiv pentru astmul ocupațional.

CLASIFICAREA ASTMULUI BRONȘIC

Formele clinice ale astmului bronșic:

- Astm bronșic cu predominantă alergică
- Astm bronșic nealergic
- Astm bronșic asociat
- Astm bronșic fără precizare
- Status de „mal" astmatic (status asthmaticus)
- Astm bronșic agravat de efort fizic
- Astm bronșic tusiv
- Astm bronșic profesional
- Astm bronșic aspirin

Clasificarea astmului bronșic în funcție de severitate se bazează pe frecvența simptomelor astmatice, severitatea obstrucției căilor aeriene și consumul de medicație de criză. Această clasificare este utilă pentru managementul inițial al pacientului înaintea administrării unei medicații de control al astmului.

Clasificarea astmului bronșic în funcție de severitate

1. Astm intermitent

- pacienți simptomatici cu o frecvență a simptomelor mai redusă decât odată pe săptămână;

- între atacurile de astm bolnavii sunt asimptomatici şi au valori normale ale VEMS;
- simptomele nocturne se înregistrează mai rar de 2 ori/lună;
- VEMS are o valoare mai mare de 80% din cea teoretic normală, iar variabilitatea VEMS este < 20%.

2. Astm uşor persistent

- pacienţi simptomatici mai mult de un acces de astm o dată pe săptămână, dar simptomele se manifestă zilnic;
- simptomele nocturne au o ritmicitate de cel puţin 2 ori pe lună;
- VEMS are o valoare > de 80% din cea prezisă, cu o variabilitate de 20-30%.

3. Astm moderat persistent

- prezenţa zilnică a simptomelor, cu simptome nocturne cel puţin o dată pe săptămînă.
- utilizarea zilnică a produselor bronhodilatatoare, cu prezenţa unor atacuri de astm, care scad calitatea vieţii.
- menţinerea VEMS între 60 şi 80% din valoarea lui teoretică cu o variabilitate mai mare de 30%.

4. Astm sever persistent

- simptome continuu şi activitate fizică limitată.
- simptomele nocturne sunt frecvente, aproape zilnice.
- VEMS are valoare < de 60% din cea prezisă, cu o variabilitate > de 30%.

Controlul astmului

Noţiunea de control al astmului se referă în general la controlul manifestărilor bolii astmatice. În mod ideal controlul bolii presupune şi controlul inflamaţiei şi/sau al hiperreactivităţii bronşice, întrucât ajustarea tratamentului pe baza markerilor de inflamaţie bronşică (eozinofilele din spută sau oxidul nitric expirat) sau hiperreactivitate bronşică (PC la metacolină) poate aduce beneficii clinice semnificative. În mod practic însă, din motive de disponibilitate şi cost ale metodelor de evaluare a inflamaţiei şi hiperreactivităţii bronşice, controlul bolii se referă doar la controlul manifestărilor clinice şi funcţionale pulmonare. Astfel astmul poate fi apreciat drept: controlat, parţial controlat sau necontrolat în funcţie de criteriile din tabelul 5. Deciziile terapeutice se bazeaza pe nivelul de control al bolii care este evaluat periodic şi în mod continuu (vezi tratamentul astmului).

Evaluarea controlului bolii în practică se face în principal prin anamneză, examen fizic şi măsurarea funcţiei pulmonare (ideal prin spirometrie). În ultimii ani au fost dezvoltate şi validate instrumente de autoevaluare a controlului bolii

astmatice de către pacient, care se bazează pe aprecierea acestuia şi/sau a familiei asupra controlului astmului.

Tabelul 5.
Niveluri de control ale AB.

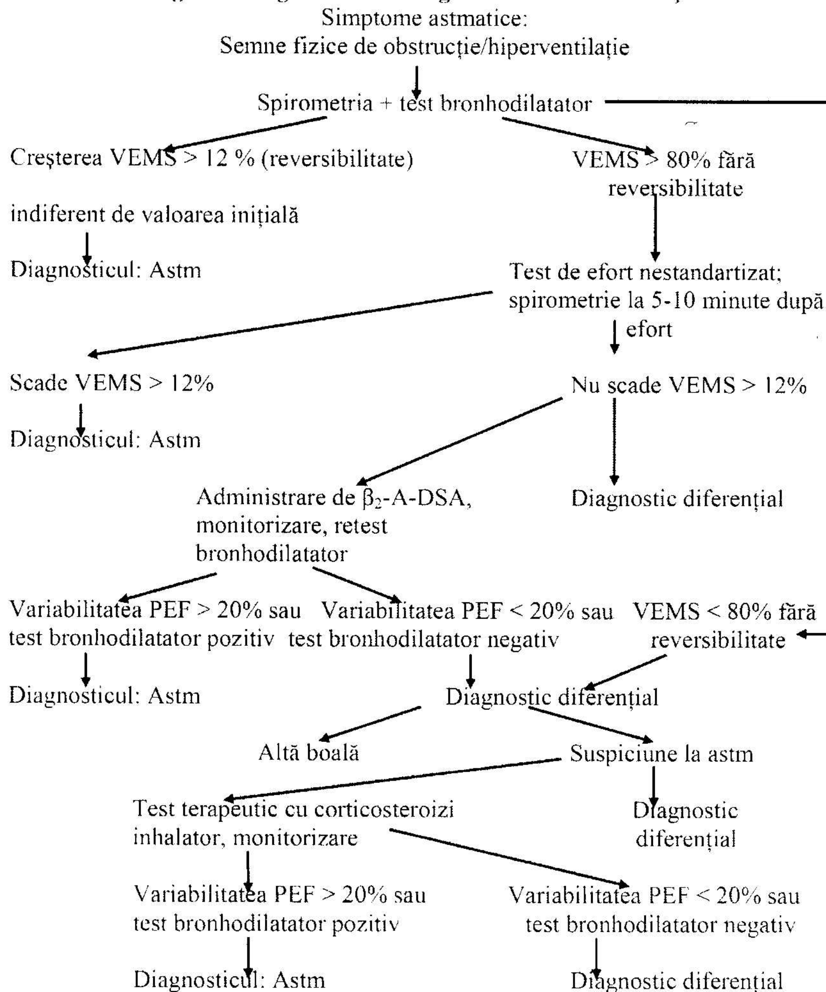
<table>
<tr><th>Criteriu</th><th>Controlat (toate cele de mai jos)</th><th>Parţial controlat (oricare din cele de mai jos într-o anumită săptămână)</th><th>Necontrolat</th></tr>
<tr><td>Simptome diurne</td><td>Absente (maxim 2 ori / săpt.)</td><td>Mai mult de două ori pe săpt.</td><td rowspan="5">Trei sau mai multe caracteristici de astm parţial controlat prezente în orice săptămână</td></tr>
<tr><td>Limitarea activită ţilor</td><td>Absente</td><td>Prezente</td></tr>
<tr><td>Simptome nocturne</td><td>Absente</td><td>Prezente</td></tr>
<tr><td>Necesarul de medicaţie de criză</td><td>Absentă (maxim două ori / săpt.)</td><td>Mai mult de două ori pe săpt.</td></tr>
<tr><td>Funcţia pulmonară (PEF sau VEMS)</td><td>Normală</td><td>< 80% din valoarea prezisă sau personală cea mai bună (dacă este cunoscută)</td></tr>
<tr><td>Exacerbări</td><td>Absente</td><td>Minim una pe an</td><td>Una în ultima săpt.</td></tr>
</table>

Diagnosticul diferenţial

- Sindromul de hiperventilaţie şi atacul de panică
- Obstrucţia de căi aeriene superioare şi inhalarea de corpi străini
- Disfuncţia de corzi vocale
- Bronhopneumopatie obstructivă cronică; diagnosticul diferenţial este dificil mai ales la vârstnici.
- Boli pulmonare non-obstructive (pneumopatie interstiţială difuză)
- Insuficienţa ventriculară stângă, mai ales la vârstnici; termenul de „astm cardiac" folosit pentru a denumi dispneea, tuşea şi wheezing-ul determinate de insuficienţa ventriculară stângă trebuie abandonat întrucât generează confuzie.
- Tromboembolismul pulmonar
- Pneumotoraxul spontan

- Timusul hiperplastic
- Carcinoidul pulmonar

Figura 3. Algoritmul de diagnostic în astmul bronșic



Notă: rezultatele normale ale testelor funcționale nu exclud diagnosticul de astm bronșic.

Întrucât confuzia cea mai frecventă se face între astmul bronşic şi BPOC, în cele ce urmează se menţionează elementele principale de diferenţiere a celor două afecţiuni (tabelul 6).

Tabelul 6.

Criterii de diagnostic diferenţial AB vs BPOC.

Criterii	ASTM BRONŞIC	BPOC
	Anamnestic şi clinic	
Debut iniţial	In tinereţe, în plină sănătate, crize de dispnee	Frecvent după 40 ani cu tuse şi expectoraţie prelungită, în stadii avansate posibil şi crize de dispnee
Dispnee	Paroxistică	Cronică progresivă
Tuse	In criză	Prelungită, cronică
Expectoraţie	Rareori, la sfârşitul crizei	Cronică
Cianoză	Rar	Frecventă
Cord pulm. cronic	De obicei nu	Frecvent
Efect CSI	Foarte eficace	Eficacitate limitată
Evoluţie	In episoade	Progresivă
	Funcţional	
Obstrucţie	Amplu reversibilă	Puţin sau deloc reversibilă, progresivă
Hiperinflaţie	In criză	Frecvent
HRB	Prezentă, amplă	Absentă sau discretă
TLCO	Normal	Scăzut
EKG	Rar elemente CPC	Frecvent elemente CPC
	Evoluţie	
Tratament adecvat	Control bun peste 80% din cazuri	Stagnarea sau încetinirea ratei de deteriorare a VEMS

Investigații paraclinice

- Investigațiile obligatorii:
  - Hemograma
  - Analiza generală a sputei
  - IgE totale și specifice
  - Puls-oximetria
  - Examenul radiologic al cutiei toracice în 2 incidențe
  - PEF-metria
  - Spirografia (spirometria)
  - Testul cu bronhodilatator
  - Teste cutanate cu alergeni
- Investigații recomandabile
  - Analiza sputei la BAAR
  - Gazimetria sângelui arterial
  - Evaluarea echilibrului acido-bazic
  - Teste provocate de efort, acetilcolină, metacolină
  - Bronhoscopia
  - Body-pletismografia
  - CT/HRCT pulmonar, al mediastinului
  - Eco-CG

Diagnosticul pozitiv de astm

Principala dificultate constă în demonstrarea astmului. Acest diagnostic se ia în calcul, în momentul în care se pun în evidență următoarele manifestări:

- wheezing - definit ca respirația șuierătoare;
- istoricul bolii care include - tuse recidivantă, prezentă mai ales noaptea, dificultate în respirație, senzație de greutate la nivelul toracelui;
- accentuarea simptomelor în cursul nopții, împiedicând bolnavul să doarmă;
- accentuarea simptomelor sub influența unor factori ca: frigul, exercițiul fizic, alergenii de natură animală sau vegetală: praf, fum, polen, modificările de temperatură, fumul de țigară sau fum toxic, stres emoțional sau unele droguri (aspirina etc.);
- probe funcționale respiratorii cu următorii parametri: variabilitatea VEMS în funcție de efortul fizic (scade cu 15% după câteva minute de efort), creșterea VEMS cu minimum 15% după administrarea inhalatorie a unui bronhodilatator și variabilitatea VEMS între valoarea lui de dimineața și seara, la pacienții aflați sub tratament bronhodilatator.

Odată stabilit diagnosticul pozitiv de astm, distingem trei aspecte clinice:

1. Astmul cu dispnee paroxistică.

De cele mai multe ori accesul de sufocare este anticipat de un prodrom (tuse, lăcrimare, corioză). Criza propriu zisă se manifestă prin dispnee expiratorie, şuierătoare, care poate fi auzită şi fără stetoscop, atât de bolnav, cât şi de anturajul său. Expirul are o durată prelungită, pacientul are o atitudine caracteristică, este aşezat la marginea patului, în şezând şi nu poate respira eficient, toracele este destins, iar auscultaţia pulmonară decelează raluri sibilante.

Administrarea medicaţiei de criză va avea ca efect atenuarea dispneei şi diminuarea sibilantelor, dar şi eliminarea unei expectoraţii vâscoase, uneori perlate, specifice.

Un element esenţial pentru diagnostic este faptul că între crize, examenul clinic al pacientului poate fi perfect normal.

Examene complementare:

- Gazele sanguine - în criză, se observă hipoxie şi hipocapnie, iar între crize valorile sânt normale.
- Radiografia toracică - este orientativă, în criză demonstrand o distensie toracică cu orizontalizarea coastelor şi aplatizarea cupolelor diafragmatice (vezi Fig. 4).

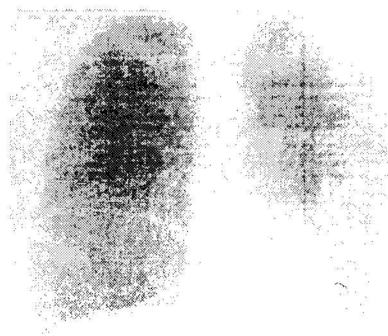


Fig. 4. Rad. toracică standard. Aspect în astm bronşic.

- Creşterea procentului de eozinofile în spută şi în sânge este facultativă.
- Explorarea funcţională respiratorie
  - în criză: sindrom obstructiv, cu diminuarea VEMS şi a CV. Acest sindrom este reversibil, după administrarea de bronhodilatatoare cu durată scurtă de acţiune, VEMS crescând cu cel puţin 15-20%.
  - între crize: explorările funcţionale pot fi normale, cel mult cu modificări care să indice obstrucţia de căi aeriene mici, iar testele de provocare să pună în evidenţă o hiperreactivitate bronşică latentă.

2. Astmul cu dispnee continuă.

Pe fondal de dispnee continuă, accentuată în contextul efortului fizic, survin accese paroxistice, mai frecvente noaptea, ameliorate evidenta prin administrarea de bronhodilatatoare. Se caracterizează printr-o expectorație abundentă, mucopurulentă și prin prezența cvasiconstantă a ralurilor sibilante la auscultație.

Tabloul clinic se aseamănă cu cel al unei bronhopneumopatii obstructive cronice, dar se individualizează prin reversibilitatea sindromului obstructiv.

Examene complementare

- Gazele sanguine - sunt modificate constant, în sensul unei hipoxii și hipercapnii, dar pe acest fond, se poate instala tardiv hipercapnia.
- Radiografia toracică - arată distensie toracică permanentă.
- Explorarea funcțională respiratorie - evidențiază un sindrom obstructiv de bază, reversibil (+20% VEMS) după administrarea de Ventolin sau de corticoizi pe cale orală (probă terapeutică cu 0, 5 mg/kg corp, timp de 15 zile).

3. Starea de rău astmatic.

Reprezintă o urgență medicală, cu prognostic vital amenințător. Din punct de vedere clinic, se prezintă ca o insuficiență respiratorie acută, care se instalează fie brusc, fie în decursul unui atac de astm aflat deja în derulare.

Există anumite semne respiratorii de gravitate și anume:

- polipnee superficială, cu mai mult de 30 de respirații/minut, percepută ca ineficientă;
- ortopnee;
- cianoză, transpirații;
- tiraj subclavicular, intercostal, epuizant până la stadii finale, cu respirație abdominală paradoxală;
- abolirea murmurului vezicular, imposibil de auzit, datorită sibilantelor, care domină fondul sonor.
- toleranță hemodinamică mediocră, semne de insuficiență ventriculară dreaptă (turgescența jugularelor, reflux hepatojugular, hepatalgii); puls paradoxal.
- toleranță neuro-psihică mediocră, agitație, tulburări de conștientă, care pot merge până la comă.

Un astfel de tablou clinic sever impune solicitarea serviciului de reanimare.

Examene complementare:

- Gazele sanguine - denotă hipoxie cu normo sau hipercapnie. Severitatea hipoxiei și a hipercapniei au valoare prognostică. De asemenea, instaleaza acidoză.
- Radiografia toracică - arată o distensie toracică cu hiperclaritate difuză, iar uneori atelectazii în bandă, datorate dopurilor de mucus.

- Electrocardiograma – releva o tahicardie sinusală cu peste 110bat./min, uneori semne de cord pulmonar acut - rotație axială dreaptă, aspect S_1Q_3, tulburări de repolarizare în precordialele drepte, unde P pulmonare (mai mari de 2. 5 mm).
- Explorările funcționale respiratorii - sunt impracticabile, dat fiind că de cele mai multe ori valoarea VEMS este atât de redusă încât nu poate fi cuantificată (<150 l/min).

Tratamentul astmului bronșic

Tratamentul presupune două direcții de acțiune: tratamentul manifestărilor paroxistice (crize simple, atacuri sau starea de rău astmatic) și tratamentul de fond pe termen lung al bolii.

Tratamentul pe termen scurt permite înlăturarea rapidă a simptomelor.

1. Pentru astm intermitent și astm persistent ușor: bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, în funcție de frecvența simptomatologiei.
2. Pentru astm persistent moderat, de asemenea, bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, deosebirea constă în faptul că acestea vor fi folosite mai des, de câteva ori pe zi, concordant cu simptomele.
3. Pentru astm persistent sever, se indică aceeași medicație, dar ritmul de administrare este intensificat.

Tratamentul pe termen lung

1. Pentru astm intermitent – nu este necesar.
2. Pentru astm ușor persistent – se administrează corticosteroizi inhalatori, teofiline retard sau preparate ce conțin cromoglicat sodic.
3. Pentru astm moderat persistent – se administrează de asemenea corticoizi inhalatori, dar în doze mai mari decât pentru astmul ușor, completat cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. Se pot utilizate și teofiline sau antagoniști de leucotriene (o clasă nouă de medicamente cu rol dovedit în combaterea inflamației eozinofilice din astm).
4. Pentru astm sever persistent – se recomandă doze mari de preparate cortizonice inhalatorii, bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune, corticosteroizi in comprimate.
5. Tratamentul stării de rău astmatic

Tratamentul astmului beneficiază de mai multe căi de administrare: inhalator sau sistemic (oral sau parenteral – intravenos, intramuscular sau subcutanat).

Administrarea inhalatorie este de primă alegere şi prezintă următoarele avantaje:
- administrare directă în căile respiratorii („tratament local"), care permite realizarea de concentrații mari la acest nivel;
- utilizarea de doze mici de substanță activă;
- absorbție sistemică nesemnificativă, ceea ce duce la reacții adverse sistemice de cele mai multe ori neînsemnate.

Toate acestea fac administrarea inhalatorie foarte potrivită pentru utilizare cronică, cu efecte terapeutice de lungă durată şi cu efecte adverse minore.

Există mai multe tipuri de dispozitive pentru administrare inhalatorie
- aerosoli presurizați dozați (MDI metered dose inhaler), obişnuitul "spray"
- dispozitive cu pulbere: diskhaler, turbuhaler
- nebulizatoare
- dispozitive cu aerosoli fini (soft mist inhaler).

Dispozitivele MDI („spray") sunt cele mai cunoscute şi intens folosite. La o apăsare a spray-ului se eliberează o cantitate fixă de aerosol, care va fi inhalat. Utilizarea corectă este esențială pentru acțiunea terapeutică. Pacientul trebuie instruit care sunt paşii unei administrări corecte; el trebuie, de asemenea, verificat cu ocazia vizitelor ulterioare în legătură cu corectitudinea administrării. Paşii administrării corecte a MDI:
1. se scoate capacul
2. se scutură dispozitivul
3. pacientul expiră profund
4. pune dispozitivul între buze, ținându-l etanş simultan
5. apasă pe spray şi inspiră profund
6. menține o apnee inspiratorie de aproximativ 10 secunde
7. expiră lent.
8. succesiunea de paşi se repetă pentru administrarea celui de-al doilea „puf".

Utilizarea unui spacer poate uşura administrarea, deoarece sincronizarea activării spray-ului şi a inspirului nu mai este necesară. În plus, utilizarea spacer-ului măreşte cantitatea de substanță activă ce ajunge în căile respiratorii.

Dispozitivele tip MDI pot fi folosite şi pentru administrarea cronică, în criză sau în exacerbările severe, şi chiar de către copii.

Dispozitivele cu pulbere sunt mai uşor de utilizat, nu impun sincronizarea activării cu inspirul, dar necesită un minim flux inspirator pentru antrenarea pulberii, drept care nu sunt eficiente la cei cu reduceri severe ale debitelor ventilatorii.

Nebulizatoarele realizează o „ceață" care este inhalată, cu particule atât de mici încât permit o foarte bună penetrabilitate în căile aeriene inferioare. Administrarea prin nebulizare este foarte utilă în tratamentul exacerbărilor severe, ca şi la copii.

Medicaţia de control ("controller") este cea care se administrează cronic, zilnic, în doze stabilite de medic în funcţie de nivelul de severitate al bolii şi care are drept scop obţinerea şi menţinerea controlului bolii, de obicei prin tratarea inflamaţiei din căile aeriene. Aceste medicamente de obicei nu au un efect sesizabil imediat după administrare şi pacienţilor trebuie să li se explice importanţa unui tratament consecvent chiar în aceste condiţii. Medicaţia de criză („reliever" de ameliorare, de uşurare, de depanare) este cea care se administrează atunci când apar simptomele astmului: dispnee, wheezing, tuse, senzaţie de constricţie toracică etc. Aceste medicamente produc ameliorarea imediată a simptomelor, fără însă a trata condiţia de bază a bolii. Ele trebuie folosite la nevoie, cu ocazia apariţiei simptomelor, şi nu preventiv (excepţie face astmul indus de efort, în care este utilă administrarea unui bronhodilatator înaintea efortului).

Medicaţia de control

1. *Corticosteroizii inhalatori (CSI).*

Reprezintă cea mai eficientă medicaţie antiinflamatoare în astmul bronşic persistent. CSI reduc simptomele astmului, ameliorează calitatea vieţii, ameliorează funcţia ventilatorie, scad hiperreactivitatea bronşică, controlează inflamaţia bronşică, scad frecvenţa şi severitatea exacerbărilor şi reduc mortalitatea prin astm. Prin urmare, CSI sunt în prezent pe primul loc în medicaţia de control a astmului. CSI nu vindecă astmul. Prin urmare, trebuie utilizaţi pe termen lung, de multe ori toată viaţa. Principalele preparate disponibile În Moldova sunt:

- Beclometazona 50, 250 pg/puf
- Budesonid 100, 200 pg/puf
- Fluticazona 50, 100 ,125, 250, 500 pg/puf
- Ciclesonid 80, 160 pg/puf

Echivalenţa dozelor diferitelor preparate este dată în tabelul 7.

Tabelul 7.

Echivalentadozelor a corticosteroizelor.

	Doză mică (M9)	Doză medie (ng)	Doză mare (ng)
Beclometazona	200 - 500	500 - 1000	> 1000

Budesonid	200 - 600	600 - 1000	> 1000
Fluticazona	100-250	250 - 500	> 500
Ciclesonid	80-160	160-320	320-1280

Efecte adverse:

- *Locale:* candidoză orofaringiană, disfonie. Utilizarea unui spacer reduce aceste efecte. Clătirea gurii după administrare previne apariția candidozei orale. CSI cu activare intrapulmonară (ex: ciclesonid) au mai rar asemenea efecte.
- *Sistemice:* CSI se pot absorbi în sânge de la nivelul plămânului. Se consideră că la doze mai mici de 400 pg budesonid (sau echivalentele) absorbția sistemică este neglijabilă. Pe termen lung și în doze mari, CSI pot fi asociați cu efectele adverse obișnuite ale corticoizilor (vezi corticoizii sistemici).

2. *Bronhodilatatoarele cu acțiune prelungită*

Rol terapeutic: bronhodilatație prelungită (8-12 ore), reduc simptomele nocturne, scad necesarul de medicație de criză, ameliorează funcția ventilatorie.

B_2-agoniștii cu durată lungă de acțiune (BADLA)

- Cu efect ce se instalează rapid: Formoterol, 6pg/puf

- Cu efect ce se instaleză lent: Salmeterol, 25pg/puf

Nu se administrează în monoterapie, ci doar în asociere cu corticosteroizi. Apariția preparatelor cu combinații fixe CSI + BADLA permite un sinergism al efectelor celor două preparate, dar mai ales o mai bună complianță a pacienților.

Combinația budesonid-formoterol, datorită instalării rapide a efectului bronhodilatator al formoterolului, a permis utilizarea sa nu numai ca medicație de control, ci și de criză, ducând la o altă abordare în management al astmului: utilizarea aceluiași preparat în doză zilnică constantă și plus tratarea simptomelor.

Efectele adverse sunt reduse la administrarea inhalatorie. Se pot semnala: stimulare cardiacă, tremor al musculaturii scheletice, hipopotasemie.

Combinații de corticosteroizi inhalatori și BADLA:

Fluticazonă/Salmeterol 25/50, 125/50, 100/50, 250/50, 500/50 pg/puf. Se folosește ca medicație de control a astmului.

Budesonid/Formoterol 80/4,5,160/4,5, 320/9 pg/puf. Se poate utiliza atât ca medicație de control cât și ca medicație de criză.

3. *Antagoniștii de leucotriene*

Rol terapeutic: efect bronhodilatator limitat, reduc simptomele, ameliorează funcția ventilatorie, reduc inflamația bronșică și frecvența exacerbărilor. Sunt indicate în astmul indus de aspirină sau ca alternativă în formele ușoare de astmă. În monoterapie, efectul antagoniștelor de leucotriene este mai redus decât al

dozelor mici de CSI. În asociere cu CSI, permit scăderea dozei acestora, însă au eficacitate inferioară asocierii BADLA cu CSI.

Preparate disponibile: Montelukast, comprimate de 4, 5 şi 10 mg.

Efecte adverse : pentru această clasă s-au evidenţiat în prezent foarte rare efecte adverse (toxicitate hepatică pentru Zileuton).

4. *Metilxantinele cu eliberare prelungită*

Au rol bronhodilatator, iar antiinflamator modest. În Moldova se fac frecvent două erori în utilizarea metilxantinelor cu eliberare prelungită:

- sunt utilizate în monoterapie
- sunt subdozate

Metilxantinele cu eliberare prelungită trebuie utilizate în doze de 600-800 mg/zi, ca terapie de asociere la CSI sau CSI + BADLA. Recomandăm prudenţă în utilizarea acestora, întrucât pragul de eficacitate este apropiat de cel toxic;.

Preparate disponibile: Teofilina retard comprimate de 100, 250, 300, 350 mg

Efectele adverse pot fi adesea importante, limitându-le utilizarea: simptome gastrointestinale (greaţă, vărsături), cardiace (aritmii), neurologice (convulsii).

5. *Corticosteroizii sistemici.*

Rol terapeutic: pot fi necesari pe termen lung in unele cazuri de astm sever, necontrolat de medicaţia inhalatorie. Pe termen lung efectele adverse devin semnificative. Se preferă preparatele orale celor injectabile, datorită efectului mineralocorticoid redus şi efectului biologic mai scurt, ce permite flexibilitatea dozajului.

Corticoizii sistemici îşi păstrează valoarea în exacerbările astmului, când administrarea pe termen scurt (10-14 zile) este benefică (vezi managementul exacerbărilor).

Preparate disponibile in Moldova:

- Prednison, capsule de 1 sau 5 mg.
- Metilprednisolon, capsule de 32, 16, 4 şi 1 mg şi injectabil f. de 250, 40, 20 mg.
- Hemisuccinat de hidrocortizon flacoane de 100 sau 25 mg.
- Dexametazonă flacoane 8 mg

Efecte adverse:

- osteoporoză
- hipertensiune arterială
- diabet cortizonic
- obezitate
- supresia axului hipotalamo-hipofizar
- cataractă

- glaucom
- afectarea pielii (subțire, apar echimoze cu ușurință)
- atrofie musculară sau miopatie cortizonică
- depresie imună și favorizarea infecțiilor (inclusiv tuberculoză)

6. Antiimunoglobulinele E (Anti-IgE)

Rol terapeutic: opțiune exclusiv pentru pacienții cu nivel crescut de IgE. Util la pacienții cu astm alergic sever necontrolat de CSI.

Preparate: Omalizumab, cu administrare subcutanată la 2 sau 4 săptămâni interval, în doza ajustată în funcție de greutatea pacientului și de nivelul seric de IgE.

7. Antialergice orale

Au rol terapeutic antiastmatic limitat, sunt utile ca tratament simptomatic în astmul asociat cu rinită alergică.

Medicația de criză

1. β2-agoniști cu durată scurtă de acțiune (BADSA).

Rol terapeutic: bronhodilatatoare, reprezintă medicația de elecție pentru cuparea bronhospasmului din criza de astm și pentru prevenția astmului indus de efort. Se folosesc de cele mai multe ori pe cale inhalatorie.

Trebuie folosiți numai la nevoie și în doza cea mai mică necesară. Creșterea necesarului de *BADSA* semnalează lipsa de control a astmului și necesitatea reevaluării schemei de medicație de control.

Preparatele injectabile iv/sc (salbutamol, terbutalină) pot fi utile în tratamentul exacerbărilor severe ale astmului.

Preparatele orale pot fi utile puținilor pacienți incapabili de a-și administra tratamentul inhalator, dar cu o frecvență mult mai mare a efectelor adverse.

Preparate disponibile:

- Salbutamol, 100 pg/puf
- Fenoterol, 200 pg/puf
- Combinație Fenoterol/Ipratropium 50/20 pg/puf
- Terbutalină

Efectele adverse sunt rare la administrarea inhalatorie:

- tremor al musculaturii scheletice
- tahicardie

2. Corticosteroizii sistemici.

Pot fi folosiți ca medicație de criză în exacerbările severe ale astmului (vezi tratamentul exacerbărilor) deoarece pot reduce necesitatea spitalizării, pot preveni recidiva după tratamentul inițial al unei crize severe, reduc morbiditatea.

3. Anticolinergicele.

Anticolinergicele sunt bronhodilatatoare cu acțiune rapidă, mai puțin eficiente decât BAR. Reprezintă o alternativă pentru cei cu reacții adverse importante la BAR.

Preparate: ipratropium bromide, 20pg/puf

Efecte adverse: uscăciunea gurii, gust amar.

4. *Metilxantinele.*

In Moldova, metilxantinele cu acțiune de scurtă durată au fost folosite în mod eronat ca tratament cronic; aminofilina nu trebuie recomandată ca tratament de fond al astmului, neavând efect antiinflamator demonstrat și având și o biodisponibilitate imprevizibilă. Cum s-a menționat , BAR reprezintă medicația de elecție în criza de astm; aminofilina i/v are o eficacitate similară utilizării BAR, însă cu efecte adverse suplimentare. Preparate disponibile:

- aminofilină oral - capsule și comprimate 100, 200 mg
- aminofilină injectabil - fiole 10 ml, 24 mg/ml

Efectele adverse pot fi severe (tahicardie, aritmii, convulsii). Aminofilina i/v nu trebuie folosită la pacienți care deja primesc teofiline oral.

Principii generale pentru prescrierea tratamentului:

1. Medicația de control se prescrie în funcție de nivelul de control și medicația anterioară.
2. CSI reprezintă medicația de elecție pentru toate formele de astm (cu excepția celui episodic sau cu declanșare la efort, în care utilizarea lor este pur opțională).
3. Medicamentele de criză se prescriu „la nevoie" la toți pacienții indiferent de nivelul de control.
4. Utilizarea frecventă de medicație de criză (> 2 ori/săptămână) sugerează un control slab al astmului.
5. Utilizarea combinației CSI + BADLA este recomandată ca terapie de primă alegere în treptele 3,4,5.
6. Modificatorii de leucotriene pot fi utilizați în treapta 2 în monoterapie (în cazul în care tratamentul cu CSI nu este posibil) sau ca asociere la CSI sau CSI + BADLA în treptele 3,4,5.
7. Asocierea BADLA la CSI este superioară ca eficacitate în comparație cu asocierea antagonistelor de leucotriene la CSI.
8. Teofilinele cu acțiune rapidă (ex. Miofilin) nu sunt recomandate în tratamentul astmului.
9. Teofilinele retard nu sunt recomandate ca monoterapie în astm, ci doar în asociere cu CSI.

10. Se recomandă ca BADLA să fie administrate numai în asociere cu CSI.
11. Glucocorticoizii pe cale sistemică sunt indicați în formele severe de astm.
12. Este obligatorie evaluarea pacientului astmatic de către medicul specialist la un interval de maxim 1 an.
13. Astmul poate fi controlat cu diferite trepte de tratament; creşterea sau scăderea intensității tratamentului depinde de evoluția bolii. Se admite ca menținerea controlului pe o perioadă de 3 luni permite reducerea medicației (trecerea la o treaptă inferioară), iar orice agravare a simptomelor necesită intensificarea acesteia (trecerea la o treaptă superioară).

Terapia în trepte a AB

TREAPTA 1. Tratamentul conform acestei trepte se recomandă: pacienților ce nu au administrat anterior tratament de susținere și care manifestă simptomeale AB episodic, în timpul zilei, pe perioade scurte de timp corespunzător noțiunii de astm controlat. **Medicații zilnice de control** nu sunt necesare. **În timpul accesului** este obligatoric medicația de urgență: ß2- agonişti inhalatori cu durată scurtă de acțiune *sau* combinații - β2-agonisti cu durată scurtă de acțiune+anticolinergice (in acelaşi dispozitiv). Opțiuni de alternativă: anticolinergice înhalatorii cu durată scurtă de acțiune sau ß 2-adrenomimetice oral sau metilxantine cu durată scurtă de acțiune.

Dacă tratamentul curent (treapta 1) nu asigură controlul AB, se recomandă tratamentul conform treptei 2 (decizia se va lua peste 2-4 săptămîni).

TREAPTA 2. Tratamentul conform acestei trepte se recomandă pacienților cu simptome de astm persistent, care anterior nu au primit tratament de susținere. **În timpul accesului** este obligatorie medicația de urgență ß2- agonişti inhalatori cu durată scurtă de acțiune sau anticolinergice înhalatori cu durată scurtă de acțiune *sau preparate combinate* - β2-agonisti cu durată scurtă de acțiune + anticolinergice (in acelaşi dispozitiv) sau B2- adrenomimetice oral sau metilxantine cu durată scurtă de acțiune. Obligatoriu sunt medicațiile zilnice de control cu glucocorticosteroizi inhalatori (CSI) în doze mici. Opțiuni de alternativă pentru medicamente de control: antagonişti de leucotriene sau metilxantine cu eliberare lentă sau cromone.

Dacă tratamentul curent (treapta 2) nu asigură controlul AB este necesar mărirea volumuluiterapeutic cu trecerea la treapta 3 (decizia se va lua peste 2-4 săptămîni).

TREAPTA 3. Tratamentul conform acestei trepte se recomandă pacienților cărora la examenul primar se stabilește lipsa controlului bolii. **În timpul accesului** este obligatorie medicația de urgență cu ß2- agoniști inhalatori cu durată scurtă de acțiune. Obligatoriu sunt medicațiile zilnice de control cu β2-agonisti cu durată lungă de acțiune +glucocorticoizi in doze mici (in același dispozitiv). Opțiuni de alternativă pentru medicamentele de control sunt majorarea dozei de CSI până la doze medii sau combinații doze mici de CSI + antagoniști de leucotriene sau combinații doze mici de CSI + metilxantine cu eliberare lentă.

Dacă tratamentul curent (treapta 3) nu asigură controlul AB, se recomandă mărirea volumului terapeutic cu trecerea la treapta 4 (decizia se va lua peste 2-4 săptămîni).

TREAPTA 4. Tratamentul conform acestei trepte se recomandă pacienților cu simptome ale bolii care indică lipsa controlului sub tratamentul conform treptei 3. **În timpul accesului** este obligatorie **medicația de urgență cu** ß2- agoniști inhalatori cu durată scurtă de acțiune sau combinații de β2-agonisti cu durată scurtă de acțiune + anticolinergice (in același dispozitiv). **Obligatoriu sunt** medicațiile zilnice de control cu combinații de β2-agonisti cu durată lungă de acțiune + glucocorticoizi in doze medii sau mare (in același dispozitiv), sau combinații de β2-agonisti cu durată lungă de acțiune + glucocorticoizi in doze medii sau mari și, suplimentar, al treilea preparat în medicația de control +antagoniști de leucotriene sau combinații β2-agonisti cu durată lungă de acțiune + glucocorticoizi in doze medii sau mari sau al treilea preparat în medicația de control+metilxantine cu eliberare lentă.

Dacă tratamentul curent (treapta 4) nu asigură controlul AB, recomandați tratamentul conform treptei 5 și/sau spitalizarea.

TREAPTA 5. Medicația de control include medicamente suplimentare la tratamentul de treapta a 4-a în controlul evoluției bolii; administrarea CS per os poate amplifica efectul tratamentului, dar posedă efecte adverse severe, de acela trebuie să se utilizare doar în formele severe, necontrolate de AB, pe fundarul terapiei de treapta a 4-a. Administrarea "anti-IgE" suplimentar la celelalte medicamente facilitează un control adecvat al astmului alergic, atunci cînd acesta n-a putut fi obișnuit în baza medicației de control inclusiv cu doze mari de CS și CS per os.

IDENTIFICAREA ŞI REDUCEREA FACTORILOR DE RISC

Reducerea factorilor de risc şi identificarea acestora (de câte ori este posibil) pot facilita managementul astmului şi obţinerea controlului bolii.

Reducerea expunerii la factori de risc pentru pacienţii astmatici îmbunătăţeşte controlul astmului şi reduce necesarul de medicaţie.

Terapia farmacologică este foarte eficientă pentru controlul simptomelor şi îmbunătăţirea calităţii vieţii, însă măsurile de prevenţie (profilaxie) pentru simptome sau exacerbările astmului prin excluderea sau reducerea expunerii la factorii de risc, sunt recomandate ori de câte ori este posibil.

Exacerbările astmului sunt cauzate de o multitudine de factori de risc – „triggeri": alergeni, infecţii virale, poluare, medicamente.

Activitatea fizică este unul din factorii cei mai comuni pentru apariţia simptomelor de tip astmatic.

Efortul fizic nu trebuie însă evitat, prevenirea simptomelor se va efectua prin administrarea unui agonist de scurtă durată inhalator (alte opţiuni: inhibitor de leucotriene sau cromone) înainte de începerea exerciţiului fizic.

Profilaxia astmului are două direcţii:

1. Profilaxia primară   intervenţiile profilactice se efectuează înainte de apariţia bolii.
2. Profilaxia secundară – intervenţiile profilactice se efectuează după diagnosticul de astm bronşic pentru reducerea impactului bolii.

Profilaxia primară

Rolul unei diete corespunzătoare în timpul sarcinii reduce riscul apariţiei unui teren atopic pentru viitorul copil.

Alimentaţia la sân în primele cinci luni de viaţă este asociată cu o rată scăzută a astmului în copilărie şi presupune un efect protector în ceea ce priveşte apariţia wheezing-ului în primul an de viaţă.

Expunerea la fumul de ţigară pre- şi post-natal este asociată cu deficienţe în dezvoltarea aparatului respirator şi cu un risc mai mare pentru dezvoltarea wheezing-ului în primii ani de viaţă.

Este recomandată renunţarea la fumat pe perioada sarcinii şi după naştere.

Profilaxia secundară

Evitarea alergenilor şi poluării îmbunătăţeşte controlul astmului şi reduce necesarul de medicaţie.

Pacienţii cu astm moderat sau sever beneficiază de vaccinare antigripală în fiecare an. Vaccinurile cu virus gripal inactivat sunt recomandate pentru adulţi şi copii peste 3 ani.

Următoarele măsuri de prevenire a expunerii la alergeni pot fi utile pentru reducerea frecvenței crizelor, după ce diagnosticul de astm a fost stabilit.

BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Bronhopneumopatia c obstructivă cronică (BPOC) este o boală cronică inflamatorie ecologic mediată, care se caracterizează prin obstrucția ireversibilă sau parțial reversibilă (sub influența tratamentului) a căilor respiratorii cu formarea emfizemului pulmonar, a hipertensiunii pulmonare și cordului pulmonar cronic, care duc la dereglarea progresivă a ventilației pulmonare și la metabolismul gazos de tip obstructiv, și se manifestă incontinuu prin insuficiență respiratorie și cardio-pulmonară ascendentă.

Factorul social. Incidența BPOC crește vertiginos în întreaga lume. Și către anul 2020 se așteaptă trecerea ei în primele cinci maladii, după CPI, stările depresive, traumatismul provocat de accidentele rutiere și afecțiunile vasculare cerebrale.

De regulă, diagnosticul maladiei se stabilește în stadiile târzii, când nici cele mai moderne metode de tratament nu pot încetini progresarea permanentă a bolii-principala cauză a mortalității de BPOC. Pierderea capacității de muncă, reducerea productivității muncii și a calității vieții – iată doar câteva consecințe ale BPCO.

În ultimul deceniu s-a constatat o reducere a mortalității de toate bolile răspândite, și numai mortalitatea de BPOC continuă să crească. Conform prognosticurilor specialiștilor, către anul 2020 BPOC va ocupa locul 3 în structura cauzelor mortalității, iar către anul 2030, e posibil să se majoreze de 2 ori din cauza răspândirii largi a fumatului, poluării ascendente a mediului ambiant și a condițiilor nocive de muncă.

Răspândirea. BPOC este o boală larg răspândită, de care suferă 6% bărbați și 1-3% femei cu vârsta de peste 40 de ani; printre persoanele care au depășit vârsta de 55 de ani această cifră atinge 10%. După prognosticurile OMS, către anul 2020, morbiditatea de BPOC se va deplasa de pe locul 12 pe locul 5, iar mortalitatea – de pe locul 5 pe locul 3. În prezent, circa 600 milioane de oameni din întreagă lume suferă de BPOC. După răspândire, aceasta este a doua boală de origine neinfecțioasă și una din cele mai frecvente cauze ale morții.

Factorii de risc în BPOC se împart în:

1. Exogeni:
   - substanțele volatile profesionale nocive, alimentația;
   - poluarea mediului ambiant cu deșeuri de producție și menajere;
   - infecțiile respiratorii;
   - nivelul social-economic scăzut.
2. Endogeni:
   - deficitul congenital de α_1-antitripsină;
   - nașterea prematură;
   - predispoziția genetică față de patologie, markerii căreia sunt grupa de sânge A (II) și lipsa IgA.

Probabilitatea valorii factorilor care provoacă dezvoltarea BPCO este prezentată în *tabelul 8*.

Tabelul 8.

Factorii de risc în BPOC.

Gradul de autenticitate	Factorii exogeni	Factorii endogeni
Rolul factorilor este demonstrat	Fumatul activ, unele nocivități profesionale (cadmiu, siliciu)	Deficitul de α_1-antitripsină (inhibitorul proteazelor)
Probabilitate înaltă	Poluarea mediului ambiant (îndeosebi cu SO_2, NO_2). Alte nocivități profesionale. Sărăcia, starea socio-economică joasă. Fumatul pasiv în copilărie, fumatul mamei în timpul sarcinii. Alimentația (sare de bucătărie, acizi grași polinesaturați, antioxidanți)	Masa mică a corpului la naștere, nivelul înalt de IgE. Hiperactivitatea bronșică a căilor respiratorii. Caracterul familial al bolii. Bolile respiratorii din copilărie.
Rolul factorilor se presupune	Infecția adenovirotică. Deficitul vitaminei C	Predispoziția genetică (grupa de sânge A (II) și lipsa IgA

1. Factorii exogeni

Fumatul de tutun activ. Fumatul de tutun este cel mai agresiv factor de risc, însă abia după o perioadă însemnată, uneori chiar mai mult de 10-15 ani, manifestările clinice ale BPCO îi dau temei omului să conştientizeze forţa patogenă a fumatului de tutun.

În timpul fumatului,în căile respiratorii ale omului pătrund atât elemente gazoase, cât şi elemente ale fazei solide a fumului de tutun. Printre compuşii gazoşi sunt formaldehidele, benzipirenul şi alte substanţe cancerigene. Elementele fazei solide sunt reprezentate de compuşii de cadmiu, nichel, poloniu şi de alte metale grele.

Este de dorit ca medicul să introducă în fişa de observaţie indicele omului fumător, după care se poate judeca despre fumat ca despre un factor de risc în apariţia bolii. Indicele fumătorului este calculat prin produsul dintre numărul de pachete de ţigări pe zi fumate şi numărul de ani de fumător, adică, dacă stagiul este de 20 de ani şi pe zi el fumează un pachet de ţigări, atunci indicele este de 20 pachete/an.

Fumatul de tutun pasiv. Ultimele date vorbesc despre faptul că acţiunea fumului de tutun, la care sunt supuşi oamenii nefumători, de asemenea poate ridica riscul BPCO, deşi gradul de risc este mai mic decât la fumatul activ. Fumătorul pasiv, aflându-se în aceeaşi încăpere cu un fumător activ în decurs de o oră, inspiră o doză de componente gazoase ale fumului de tutun egală cu fumatul unei jumătăţi de ţigară. Numai că doza particulelor solide inspirate, inclusiv a gudronului, este puţin mai mică şi corespunde fumatului a 0,1 părţi de ţigară. Fumatul pasiv pe parcursul a 8 ore, într-o încăpere închisă,are o acţiune ce corespunde fumatului a mai mult de 5 ţigări. Cercetările epidemiologice au arătat că fumatul pasiv poate provoca o reducere mică a funcţiei plămânilor şi majorarea simptomelor respiratorii la adulţi.

Fumatul şi graviditatea. Fumatul în timpul sarcinii poate conduce la:

- creşterea numărului de avorturi spontane şi naşteri premature;
- creşterea numărului copiilor prematuri şi cu masă mică la naştere;
- dereglări în alimentaţia nou-născuţilor;
- reducerea posibilităţilor de adaptare şi creşterea riscului îmbolnăvirilor nou-născuţilor.

Femeile fumătoare, mai des decât cele nefumătoare, nasc copii cu vicii cardiace şi defecte ale dezvoltării nazofaringelui, cu hernie inghinală, strabism.

Fumatul acționează nefavorabil asupra procesului de dezvoltare a tubului neural la făt.

Factorii profesionali. Unii factori profesionali joacă un rol important în formarea BPOC și în dezvoltarea acutizărilor ei. Sunt cunoscute peste 100 feluri de producție, unde omul se ciocnește de factorii care provoacă apariția BPOC. Riscul ridicat de dezvoltare a BPOC este același pentru un șir de profesii, legate de obicei de acțiunea prafului sau vaporilor, îndeosebi de praful de cărbune, siliciu, cadmiu, hrană pentru animale, precum și a altor tipuri de praf, vapori și diluanți.

După cum se știe, unii din cei mai agresivi poluanți, de care este legată dezvoltarea bolilor obstructive ale căilor respiratorii, sunt aerosolii, care conțin compuși de cadmiu.

Practic, pentru medic întotdeauna este important să ia în considerare „itinerarul" profesional al pacienților să-i, cu manifestările clinice ale BPOC și posibilitatea de a evalua obiectiv rolul factorilor profesionali în apariția bolii.

Poluarea aerului atmosferic și a aerului din încăperi. BPOC se întâlnește mult mai des la locuitorii acelor localități, în mediul ambiant al cărora are loc evacuarea concentrațiilor ridicate ale unor asemenea poluanți, ca dioxidul de azot, sulful, fumul negru, formaldehida, ozonul.

Alimentația. În prezent apar tot mai multe date, conform cărora, unii factori nutritivi, în particular vitaminele, care au proprietăți antioxidante (C și E, untura de pește), pot avea un efect protector în dezvoltarea BPOC.

Se consideră că acțiunea dăunătoare a oxidanților, atât a celor inhalați, cât și a celor care se formează în organism, precum și a fermenților proteolitici, care se eliberează după mobilizarea și activarea neutrofilelor, joacă un rol important în patogeneza afectării plămânilor, provocată de fumul de țigară și de alți poluanți inhalați.

Statutul social-economic. În dezvoltarea BPOC este important și statutul social-economic al omului. Este cunoscut că reprezentanții păturilor sărace și persoanele care îndeplinesc a muncă fizică grea, mai ales în condiții reci, suferă mai des de bolile obstructive ale căilor respiratorii și la ei se manifestă mai devreme semnele insuficienței respiratorii și ale cordului pulmonar.

Infecția. Bolile infecțioase (virotice și bacteriene), ce afectează atât segmentul superior, cât și segmentul inferior al căilor respiratorii, joacă un rol important în apariția și dezvoltarea acutizărilor BPOC. De pe poziții practice,

întotdeauna este important de a evalua locul factorului infecţios şi de a stabili legătura cauzală posibilă cu acutizarea BPOC. Agenţii patogeni, cultivaţi mai des din secreţia bronşică la bolnavii cu BPOC, sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophylus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. O însemnătate mare se acordă viruşilor respiratori, care pot juca un rol de sine stătător în patogeneza BPOC sau în asociere cu microorganismele.

*2. **Factorii endogeni (individuali)***

La factorii individuali de risc se referă şi masa mică la naştere, care se asociază cu funcţia redusă a plămânilor, infecţiile respiratorii, astmul bronşic din copilărie.

Dacă anterior greutatea mică la naştere, de regulă, era legată de nivelul scăzut de viaţă şi insuficienţa alimentaţiei, apoi în prezent o asemenea stare se observă la copiii născuţi de mamele fumătoare – acţiunea intrauterină a tutunului deregleaază funcţia plămânilor copilului.

Sexul. Este cunoscut de toţi că bărbaţii suferă de BPOC mult mai des decât femeile, fapt pentru care există un şir de explicaţii. Factorii mediului ambiant pot influenţa în mod diferit asupra bărbaţilor şi femeilor. Astfel, bărbaţii sunt mai predispuşi la afectarea căilor respiratorii de calibru mic, dacă încep a fuma, iar femeile sunt mai sensibile la reacţiile vasculare.

Vârsta. Factorul de vârstă are o anumită însemnătate în dezvoltarea BPOC. Oamenii în etate suferă de patologia organelor respiratorii mai des decât persoanele de până la 40 de ani.

Deseori, BPOC este descrisă ca o boală a oamenilor în etate. Dar cercetările efectuate arată că 54% din pacienţii cu BPOC nu depăşesc vârstă de 65 de ani. Oamenii de vârstă mijlocie (45-65 ani) constituie majoritatea bolnavilor de BPOC.

Predispoziţiei genetice în dezvoltarea obstrucţiei bronşice în ultimul timp i se acordă o însemnătate tot mai mare. Aceasta se bazează pe date reale, obţinute în ultimii ani:

- acumularea cazurilor în familii;
- predominarea cazurilor de BPOC în lotul rudelor de sânge ale pacienţilor care suferă de BPOC, în comparaţie cu rudele lotului de control (fără BPOC);

- dependența corelativă a indicilor funcției respirației externe (pulmonare) la părinți și copii, precum și printre gemeni, în lipsa unei asemenea corelații dintre soți;
- reducerea frecvenței cazurilor de BPOC cu majorarea „distanței genetice".

PATOGENEZA

În dezvoltarea patologiei, se evidențiază patru etape de bază și consecutive, două dintre care sunt de fapt preclinice.

1. Situația de pericol, creată de factorii de risc exteriori (exogeni) și interiori (endogeni), care reduc toleranța mucoasei bronhiilor față de factorii patogeni ai mediului ambiant, epuizează mecanismele sanogenezei, iar la sumarea factorilor patogeni ultimele pot apărea în calitate de factori etiologici.

2. Starea premorbidă sau manifestările preclinice ale bolii sub formă de disconfort respirator, eferent reflexului de tuse și/sau devierilor de la normele fiziologice ale indicilor de laborator și funcționali, depistați numai la cercetarea scrining, care poate scoate în evidență reacția de supratensionare – epuizarea factorilor mecanismelor de protecție ale sistemului organelor respiratorii. Despre acest fapt medicului îi „mărturisește" tusea fumătorului.

3. Tabloul clinic desfășurat al bolii, se manifestă prin tuse cu spută și ralurile dispersate uscate pe fondul respirației difuze aspre,care mărturisesc despre afectarea prioritară a bronhiilor de calibru mare; adăugarea dispneei la aceste simptome denotă implicarea bronhiilor de calibru mic în procesul patologic. La această etapă, pacientul, de regulă, pentru prima dată (referitor la această boală) se adresează la medic.

4. Complicațiile absolute ale BPOC – insuficiențele respiratorie și cardiopulmonară – se formează treptat, pe parcursul mai multor ani. Totodată, o însemnătate decisivă au: predispoziția familială, defectele biologice individuale ale protecției antioxidante și antiproteazice, echilibrarea insuficientă a componentelor de bază ale secreției bronșice, dereglarea în sistemul mucociliar, stabilitatea mică a factorilor imunității, în special cea locală.

Un rol important în formarea obstrucției au:

- ***Infecția virotică respiratorie și oxidanții.*** Virusurile și antigenii virali, care au capacitatea să inducă sindromul bronhospastic, agravează dereglarea drenajului din bronhiile distale. La acest fapt contribuie dereglarea sistemului mucociliar și reducerea protecției imunologice. În prezent este demonstrată posibilitatea acțiunii distructive a virusurilor respiratori asupra alveolelor și septului interalveolar, adică rolul lor în formarea emfizemului pulmonar. Persistența virusurilor respiratori în regiunile distale ale bronhiilor stimulează activitatea proteolitică a macrofagelor alveolare și neutrofilelor, ceea ce contribuie la activarea sistemului kalicreinkinin și a sistemului fibrinolitic al sângelui.
- ***Dezechilibrul în sistemul oxidanți–antioxidanți.*** În plămâni sunt toate condițiile prielnice pentru desfășurarea proceselor lipoperoxidării: contactul direct cu oxigenul din aerul alveolar, care este un oxidant puternic, concentrații înalte ale acizilor grași nesaturați, prezența catalizatorului de oxidare (ionilor de Fe), care intră în componența Hb, eritrocitelor, prezența macrofagelor alveolare și a altor elemente celulare, care se produc în procesul fagocitozei materialului antigen al formelor active de oxigen (FAO). În ultimul timp, formelor active de oxigen li se acordă o atenție tot mai mare în patogeneza BPOC. Ele intensifică secreția mucusului ganglionilor (limfatici) bronșici, înrăutățesc funcția epiteliului ciliat, reduc activitatea β-adrenoreceptorilor, majorează activitatea structurilor colinergice, stimulează sinteza tromboxanilor și leucotrienilor, ceea ce duce la creșterea în plămâni a conținutului de substanțe cu acțiune vasoactivă, contractilă și de procoagulare. Activizarea OPL este cauza nemijlocită a eliberării substanțelor biologic active din mastocite (celulele Ehrilich). În rezultat, crește tonusul mușchilor netezi ai bronhiilor, adică se agravează dereglarea permeabilității bronșice și obstrucția. Structurile receptorilor mucoasei bronșice, sensibilizate de procesul inflamator, care evoluează adinamic, reacționează la diferiți excitanți aerogeni prin reacții bronhospastice. Acumularea FAO este principala cauză a distrugerii colagenului, ceea ce provoacă inactivarea inhibitorilor proteazelor (α_1-antitripsină).

Conform unor date oxidantul foarte activ-superoxiddismutaza-este determinat genetic. În atmosfera agresiunii oxidanților, când FAO nu numai că pătrund în organism din exterior, dar se formează și endogen, concentrația lor înaltă deregleează echilibrul dinamic cu antioxidanții (ceruloplasmina, superoxiddismutaza, tocoferolii). La realizarea acțiunii patogene a oxidanților se distrug nu doar celulele epiteliale defectuoase, ce și cele inițial normale.

Edemul inflamator, hipertrofia glandelor mucoase, secreția vâscoasă, creșterea tonusului mușchilor bronșici și sensibilizarea lor la reacțiile

bronhospastice deregleazä funcţia de drenaj a bronhiilor şi sunt factorii (mecanismele) obstrucţiei labile la o parte din bolnavii predispuşi la ea.

- **_Poluanţii şi gazele iritante._** Ca răspuns la acţiunea lor, celule inflamatoare activate elimină o cantitate mare de mediatori: leucotrien B_4 (LTB_4), interleucină 8 (IL-8), factorul necrozei tumorii (TNF) etc., care sunt capabili să afecteze structura pulmonară şi să menţină inflamaţia neutrofilă. În afară de aceasta, în patogeneza BPOC o însemnătate esenţială are şi dezechilibrul fermenţilor proteolitici – antiproteaza şi agresiunea oxidantă.
- **_Perturbarea corelaţiei dintre indicii imunologici şi activitatea joasă a limfocitelor T._** Funcţia supresorilor T în BPOC este redusă considerabil. Aceasta poate fi una din cauzele reacţiilor denaturate ale imunităţii şi, posibil, contribuie la apariţia clonei autoagresive a celulelor. Numai în cazurile BPOC, spre deosebire de bronşita cronică neobstructivă, în sânge se depistează antigeni, către ţesuturile plămânilor şi inimii.
- **_Factorii genetici._** Se evidenţiază următorii factori genetici, care participă la patogeneza BPOC: α_1-antitripsina, α_1-antichimotripsina, mucoviscidoza, vitamina D – proteină legată, α_2-macroglobulina, citocromul P450 IAI, antigenii grupei de sânge, sistemul HLA, stările imunodeficitare. Lista factorilor genetici nu s-a epuizat nici pe departe; deja în următorii ani ea, probabil, va creşte treptat. Este cunoscut, de asemenea, că deficitul de Ig A, atât selectiv, cât şi în combinaţie cu deficitul Ig G, determină o predispunere mai mare a individului la infecţiile respiratorii virotice cu afectarea celulelor epiteliale ale mucoasei bronhiilor. La aceşti bolnavi se evidenţiază reducerea indicilor FRE; de asemenea, a fost descoperită corelaţia statistic semnificativă dintre nivelul Ig C_2 şi indicele FRE_1.

Printre mecanismele de protecţie ale plămânilor de factorii patogeni exogeni şi endogeni mai semnificativă este funcţia de curăţare a sistemului mucociliar (SMC) sau epuraţia (clearance) mucociliară (EMC), care asigură 80-90% de curăţare a plămânilor. Dereglările EMC, care duc la insuficienţa mucociliară (IMC), joacă un rol important, nu rareori cheie, în patogeneza majorităţii bolilor monogene şi multifactoriale ale organelor respiratorii, mai des întâlnite, inclusiv BPOC. Epiteliul mucoasei căilor aerifere este pseudopluristratificat. În normă, raportul dintre celulele ciliare şi cele caliciforme este de aproximativ 5:1, pe când în procesul cronic inflamator al căilor aerifere are loc redistribuirea în partea ultimelor, ceea ce condiţionează majorarea cantităţii secreţiei bronşice şi schimbarea proprietăţilor ei fizice. Dereglările calitative şi cantitative ale verigilor SMC sub influenţa diverşilor factori endogeni şi exogeni, care se manifestă prin dischinezie ciliară, hipersecreţie şi schimbarea proprietăţilor fizice ale conţinutului bronşic, duc la înrăutăţirea transportului mucociliar, la dezvoltarea răspunsului

inflamator la infecția căilor aerifere și obstrucția lor. Aceste procese se agravează reciproc, ceea ce poate condiționa distrucția structurilor tisulare ale sistemului bronhopulmonar, care, la rândul său, provoacă asemenea schimbări patologice, ca emfizemul, caracteristic pentru bronhopneumopatia obstructivă cronică.

Secreția abundentă a mucusului se poate răsfrânge negativ asupra permeabilității bronșice, micșorând diametrul căilor respiratorii și intensificând rezistența curentului de aer.

Procesul inflamator, răspândindu-se prin bronhiile de calibru mic, poate trece la pereții alveolelor, contribuind la distrucția lor, adică la formarea emfizemului, care, morfologic, se caracterizează prin extinderea distructivă permanent crescândă a spațiilor de aer distal de bronhiolele terminale. Formațiunile buloase în regiunile marginale ale lobilor pulmonari superiori se formează foarte precoce, concomitent cu obstrucția crescândă a bronhiilor de calibru mic. Afectarea parenchimului pulmonar are loc concomitent cu obstrucția bronhiilor de calibru mic. Acesta este un temei pentru a numi boala nu BCO, ci BPOC, subliniind prin aceasta că se afectează concomitent și bronhiile, și țesutul pulmonar. Formațiunile buloase se vizualizează bine la tomografia computerizată a plămânilor, în timp ce pe radiografia obișnuită a plămânilor încă nu sunt semne de formare a emfizemului pulmonar. În bronhiile de calibru mic și bronhiole (cu diametrul mai mic de 2 mm), inflamația cronică capătă un caracter persistent, cu alternarea afectării și restabilirii pereților bronhiilor, însoțite de remodelarea structurală a peretelui bronșic, creșterea conținutului de colagen și formarea țesutului cicatricial, care îngustează spațiul și duce la obstrucția stabilă a căilor respiratorii. În bronhiile proximale, celulele inflamatoare infiltrează epiteliul superficial. Aceasta, de rând cu extinderea canalului glandelor mucoase și creșterea cantității de celule caliciforme, condiționează hipersecreția mucusului vâscos obișnuit și îi înrăutățește drenajul.

- ***Echilibrul proteazic de inhibiție***, dereglarea căruia la bolnavii cu BPOC poate fi determinată genetic. Aceasta duce la distrucția septului interalveolar, cu formarea emfizemului centroacinar – un component ireversibil, progredient al obstrucției bronhiilor.

La o evoluție ușoară a patologiei, aceste afectări se localizează mai des în regiunile superioare ale plămânilor. Dar la progresarea ulterioară a BPOC deja se menționează în toate regiunile cu reducția paralelă a circulației pulmonoalveolare.

Formarea emfizemului are loc neuniform. Bulele care se formează nu sunt capabile pentru un metabolism gazos deplin, deoarece au o rețea capilară redusă. În aceste condiții, circulația se redistribuie în segmentele păstrate și cu funcționarea

normală a țesutului pulmonar, ceea ce duce la perturbări de ventilație și perfuzie, cu dezvoltarea hipoxemiei, iar ulterior și a hipercapniei.

Tulburările vasculare în BPOC se caracterizează prin îngroșarea pereților vasculari deja în stadiile precoce ale bolii. Pe măsura progresării BPOC, îngroșarea ulterioară a pereților vasculari se datorează acumulării în ei a celulelor cu musculatură netedă, proteoglicanilor și colagenului, ceea ce înrăutățește și mai mult dereglările de ventilație și perfuzie.

Până la o anumită limită,tulburarea metabolismului gazos este compensată de lucrul intens al mușchilor respiratori, ceea ce duce la epuizarea lor, în primul rând a celui de bază – diafragma.

Concomitent, hipoxemia conduce la spasmarea arteriolelor în porțiunile țesutului pulmonar, care se ventilează mai slab; se schimbă proprietățile reologice ale sângelui: se mărește conținutul fibrinogenului care se coagulează și se micșorează cel blocat, concomitent se inhibează fibrinoliza și se reduce antitrombina III. Schimbările menționate sunt mai pronunțate în perioada acutizării procesului inflamator, dar se păstrează și în faza remisiunii clinice. Aceasta condiționează creșterea rezistenței vasculare în plămâni, dezvoltarea hipertensiunii arteriale (pulmonare), care, trecând anumite etape ale formării sale (latentă, tranzitorie, stabilă), determină formarea cordului pulmonar cronic (CPC).

În condițiile procesului inflamator care evoluează adinamic, obstrucției progrediente, hipoxemiei în creștere și hipercapniei periodice, se creează premise reale pentru afectarea autoimună a mușchiului cardiac și decompensarea cordului pulmonar. Se amplifică simptomele insuficienței cardiopulmonare, însoțite de dereglarea hemocoagulării cu dezvoltarea sindromului de coagulare intravasculară evolutivă latentă pe fondul devierii hipocoagulării sângelui, care este condiționată de insuficiența indicelui protrombinic, reducerea fibrinogenului. Aceste schimbări ale hemocoagulării se păstrează în faza remisiunii clinice a procesului inflamator la insuficiența cardiopulmonară CF IV.

Tabelul 9.

Mecanismele patogenetice de bază ale BPCO.

Mecanismele	**Nivelul tulburării**
Inflamația	- Majorarea numărului celulelor inflamației și activarea lor: $CD8^+$ – limfocite, monocite/macrofage, neutrofile - Majorarea producției mediatorilor inflamației: IL-8, TNFα,

	LTB-4, oxidanţi - Tulburări de echilibru al proteazei/antiproteazei - Colonizarea microorganismelor
Disfuncţia mucociliară	- Hipersecreţia mucusului bronşic - Reducerea transportului mucociliar - Afectarea mucoasei
Schimbările structurale	- Hiperplazia/metaplazia celulelor caliciforme - Hipertrofia glandelor mucoase - Hipertrofia musculaturii netede - Fibroza căilor aerifere - Distrugerea alveolelor
Obstrucţiile căilor aerifere	- Tulburări de inserţie a alveolelor de bronhiole - Pierderea tracţiunii elastice - Spasmul musculaturii netede
Manifestările sistemice (extrapulmonare)	- Hipotrofia - Reducerea masei corporale - Afectarea muşchilor scheletici: slăbiciune, hipotrofie

CLASIFICAREA BPOC

Clasificarea actuală a BPCO se bazează pe criterii clinice şi funcţionale.

Tabelul 10.

Clasificarea combinată a BPOC, 2011.

Pacient	**Caracteristici**	**Clasificarea spirometrică**	**Numărul exacerbărilor anuale**	**mMRC**	**CAT**
A.	Risc redus simptomatologie redusă	GOLD 1-2	≤1	0-1	< 10
B.	Risc redus simtomatologie	GOLD 1-2	≤1	≥2	≥10

	crescută				
C.	Risc crescut simtomatologie redusă	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D.	Risc crescut simtomatologie crescută	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Tabelul 11.

Caracteristica formelor clinice ale BPOC .

Criterii	**„Pink puffers-dispneicii roz" – predominant emfizematos**	**„Blue bloaters-cianoticii, buhăiţi" – predominant bronşitic**
aspect general	constituţie astenică, torace „în butoi", emaciat, fără cianoză, aspect rozat, intens dispneic	picnic, obez, cianotic, ochi injectaţi
raportul semnelor de bază	dispnee > tuse	tuse > dispnee
tuse	discretă, apare după constituirea dispneei	precoce, persistentă, productivă
dispnee	primul semn, constantă, severă	tardivă
infecţii respiratorii	ocazionale	frecvente
tegumentele	roze-cenuşii	difuz cianotice
masa ponderală	pierdere ponderală	obezitate
caşexie	frecventă	nu este caracteristică
percuţie	hipersonoritate	normală
auscultaţie	murmur vezicular foarte slab, foarte puţine raluri bronşice, zgomote cardiace slab perceptibile	murmur vezicular moderat diminuat, raluri bronşice frecvente
cord pulmonar	rar, decompensare tardivă	frecvent, decompensare rapidă

modificări funcționale	predominarea IR	progresarea IR și IC
radiografie pulmonară	diafragm coborît, hipertransparență pulmonară cu hiperinflație, cord „în picătură"	diafragm cu dispoziție normală, accentuarea desenului bronhovascular bazal, cardiomegalie
VEMS (FEV_1)	↓	↓↓
CV (VC)	↓↓	↓
PaO_2	<60 mm Hg în stadiile incipiente la efort fizic, în stadiile tardive – în repaos	<<60 mm Hg
$PaCO_2$	<45 mm Hg	>45 mm Hg
volumul rezidual	↑↑	↑
acidoză	absentă	prezentă
Ht	normal	↑
policitemie	nu este caracteristică	vădită
evoluție	dispnee marcată, evoluție prelungită, insuficiență cardiacă și comă finală	ondulată, decompensări pulmonare și cardiace repetate

Tabelul 12.

Fazele evoluției BPOC.

Fazele evoluției	**Semnele clinice**
I. Exacerbare	
ușoară	agravarea neînsemnată a simptomaticii, ce se jugulează la intensificarea tratamentului bronhodilatator, tratamentul se efectuează în condiții de ambulator
moderată	agravarea semnelor de bază (tusei și dispneei), creșterea expectorațiilor cu caracter purulent, febră, slăbiciune și fatigabilitate, tratamentul se efectuează în condiții de ambulator sau de staționar.

gravă	agravarea semnelor de bază (tahipnoe FR>30 minut sau bradipnoe FR<12, insuficiență cardiacă clasă funcțională III-IV, dereglări de conștiință, apariția complicațiilor. Tratamentul se efectuează în condiții de staționar
II. Evoluție stabilă	stare a pacientului cînd expresivitatea semnelor clinice nu se modifică pe o perioadă îndelungată (săptămîni, luni), iar progresarea procesului patologic poate fi semnalată doar la supravegherea dinamică de lungă durată a bolnavului.

DIAGNOSTICUL ȘI TABLOUL CLINIC

Majoritatea absolută a bolnavilor cu BPOC se adresează după ajutor medical destul de târziu – la vârsta de 40 de ani și după, în perioada tabloului clinic desfășurat. Motivul adresării la medic sunt „răceala", infecțiile respiratorii acute, „pneumonia".

Semnele clasice ale BPOC sunt tusea cu spută și/sau dispneea, la un efort fizic, dar ea se depistează la o interogare activă și o examinare atentă. Pentru BPOC este caracteristică reducerea treptată a efortului fizic. La interogarea activă a bolnavilor se depistează că boala lor se trage din tinerețe (20-25 ani), când pentru prima dată a apărut tusea cu o mică cantitate de spută mucoasă. Pentru majoritatea oamenilor, acest fapt nu este un motiv de adresare la medic, deoarece se evaluează ca o reacție unică la inspirarea fumului de tutun și/sau prafului de producție. Cu timpul, tusea devine permanentă, se agravează în anotimpurile reci, umede. La agravarea tusei în perioada infecțiilor respiratorii acute apar simptome de intoxicație (slăbiciune, hiperhidrază, subfebrilitate), iar însănătoșirea se prelungește. Anume în această perioadă majoritatea bolnavilor se adresează la medic.

Pentru BPOC este caracteristică afectarea bronhiilor distale, iar tusea cu eliminarea unei cantități mici de spută este caracteristică pentru afectarea bronhiilor proximale (endobronșită).

Semne clasice de acutizare a BPOC sunt și accentuarea dispneei, majorarea cantității de spută și a conținutului de puroi în ea.

Senzația efortului respirator exagerat este predominantă la bolnavii cu BPOC. După datele unui șir de lucrări, mecanismul principal al dispneei în BPOC este pneumatizarea ridicată a plămânilor, care duce la limitarea amplificării volumului respirator. Agravarea (întețirea) tusei, majorarea cantității de spută și a

conținutului de puroi în ea se observă, de regulă, la infecția arborelui traheobronșic. Dar pe măsura majorării obstrucției căilor respiratorii, epurația sputei se poate reduce. De aceea, reducerea cantității de spută de asemenea poate reflecta înrăutățirea evoluției bolii. Culoarea sputei are o importanță mai mare decât cantitatea ei. Sputa purulentă (verzuie) este un indicator sigur al infecției bacteriene a arborelui traheobronșic la bolnavii cu acutizarea BPOC: culturile bacteriene pozitive se obțin în 80% din cazurile cu spută purulentă și în 38% din cazuri – la bolnavii cu spută mucoasă.

Cianoza centrală de culoare gri-cenușie este o reflectare a hipoxemiei arteriale. De obicei, cianoza apare la reducerea saturației sângelui arterial cu oxigen (SaO_2) până la 90% sau la tensiunea parțială a oxigenului în sângele arterial (PaO_2) mai mică de 60 mm col. de mercur.

Semnele fizice, care caracterizează disfuncția musculaturii respiratorii, includ tahipneea și schimbarea stereotipului respirator. La examinarea și palparea regiunilor supraclaviculare ale bolnavului cu acutizarea gravă a BPOC poate fi depistată încordarea sincronă cu respirația mușchilor scaleni („în scară") – așa-numitul puls respirator. La palpare, se poate depista și contracția activă a mușchilor abdominali în timpul expirației. Semnul dat este prezent la limitarea gravă a curentului de aer, pneumatizarea ridicată a plămânilor și disfuncția diafragmei. În cazuri extreme, oboseala și slăbiciunile mușchilor respiratori pot releva o respirație evident paradoxală: în timpul inspirației, burta se trage înăuntru, iar cutia toracică se mișcă în afară.

În caz de tulburări ale metabolismului gazos, în prim-plan apar simptomele afectării sistemelor cardiovascular și nervos central. La simptomele cardiovasculare se referă aritmiile cardiace, ortopneea, accesele dispneei nocturne, edemul picioarelor, durerile în cutia toracică. Manifestările neurologice includ tulburările de somn, durerile de cap matinale, scăderea memoriei, tulburări de comportament, tremor de amplitudine mare, scăderea nivelului de conștiință, convulsii. O cauză a comei poate fi atât hipoxemia gravă (de obicei, mai mică de 35 mm col. de mercur), cât și progresarea rapidă a hipercapniei.

Analiza compoziției gazelor din sângele arterial. Cei mai importanți indici ai compoziției gazelor din sângele arterial sunt PaO_2, $PaCO_2$, pH și nivelul bicarbonatului (HCO_3). Totodată, determinarea în serie sau dinamică a acestor indici are o mai mare însemnătate decât analiza unică. Nivelul ridicat al HCO_3 (mai mult de 1 mmol/l) mărturisește despre o hipercapnie cronică precedentă, deoarece pentru compensarea metabolică a acidozei respiratorii sunt necesare minimum 3

zile. La bolnavii cu BPOC netratați, cu insuficiență respiratorie acută (până la prescrierea O_2), nivelul $PaCO_2$ rareori depășește 80 mm Hg și aproape niciodată nu este mai înalt de 90 mm Hg, deoarece asemenea valori la respirația aerului, neîmbogățit cu oxigen, se asociază cu hipoxemia, incompatibilă cu viața.

Radiografia cutiei toracice. Radiograma cutiei toracice la bolnavii cu BPOC de obicei nu se deosebește de tabloul pulmonar în stare stabilă; cel mai des se depistează semnele clasice ale emfizemului pulmonar (transparența ridicată a câmpurilor pulmonare, aplatizarea diafragmei, lărgirea spațiului retrosternal, micșorarea numărului și cantității vaselor pulmonare în zonele periferice) și ale bronșitei cronice (accentuarea desenului pulmonar, îndeosebi în regiunile bazale).

Teste funcționale. Testele de bază ale funcției respirației externe (pulmonare) (FRE) permit a caracteriza permeabilitatea căilor respiratorii superioare și inferioare, starea parenchimului pulmonar și a mușchilor respiratori. Drept „standard de aur" în diagnosticul BPOC este recunoscută cercetarea spirografică în care rolul principal îi aparține aprecierii VEMS-ului și raportului VEMS/CVF. Pentru supravegherea dinamică a bolnavilor, evaluarea răspunsului la terapia efectuată de asemenea poate avea o însemnătate de prognosticare.

Date de laborator. Analiza generală a sângelui permite depistarea policitemiei (hematocritul mai mare de 47% la femei și mai mare de 52% la bărbați sau nivelul hemoglobinei mai mare de 16 g/dl la femei și mai mare de 18 g/ dl la bărbați), ceea ce mărturisește despre o hipoxemie pronunțată îndelungată. Leucocitoza este o confirmare în plus a factorului infecțios – cauză a acutizării BPOC. Un rol anumit le revine și unor marcheri biochimici. După datele unor autori, la acutizarea BPOC letalitatea veridică este mai înaltă la bolnavii cu un nivel înalt al ureei (14,6 mmol/l la bolnavii decedați; 6,9 mmol/l – la cei care au supraviețuit; $p < 0,02$). Nivelul scăzut de albumină reflectă statutul scăzut al nutriției și de asemenea este un factor nefavorabil de prognosticare la bolnavii cu BPOC cu insuficiență respiratorie acută.

CAUZELE ACUTIZĂRII BPOC

Infecțiile bacteriene și virotice ale arborelui bronșic se examinează tradițional drept cauză principală a acutizării BPOC (nivelul demonstrării B). Dar în aproximativ 50% din cazuri, cauzele acutizării bolii pot fi factorii neinfecțioși: poluanții atmosferici, fenomenele stagnante în circuitul mic, tromboembolia ramurilor arterei pulmonare, bronhospasmul, cauzele iatrogene (oxigenoterapia neadecvată, utilizarea preparatelor sedative) etc. Bacteriile se depistează la 50-60% din bolnavii cu acutizarea BPOC, cele mai frecvente fiind trei microorganisme:

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*. O atenție deosebită merită depistarea microorganismelor gramnegative în căile respiratorii ale bolnavilor cu acutizarea BPOC. Conform unor cercetări, frecvența depistării microorganismelor gramnegative în secreția bronșică la bolnavii cu BPOC, care se află la ventilație artificială a plămânilor (VAP), constituie 18-28%, iar locul de bază îl ocupă *Pseudomonas aeruginosa*.

Microorganismele atipice de asemenea joacă un anumit rol în dezvoltarea acutizărilor BPOC. Printre toți agenții patogeni ai acutizării BPOC, *Mycoplasma pneumoniae* are o cotă generală de 6-9 %, iar *Chlamydia pneumoniae* – de 5-7 %.

Infecția virotică poate fi drept cauza în 30% din toate acutizările BPOC. În cercetarea prospectivă, în cadrul căreia, pe parcursul a 2 ani, s-a efectuat supravegherea a 89 de bolnavi cu BPOC, infecțiile virotice au fost cauzele acutizării BPOC în 30 % din cazuri, iar în 27 % au fost evidențiate rinovirusurile și numai în 3 % – virusurile de gripă. În alt studiu, virusurile de gripă au fost descoperite în 13 cazuri de acutizare gravă a BPOC, cu necesitatea efectuării ventilației artificiale a plămânilor, în timp ce printre alte virusuri a fost depistat doar virusul respirator – sincițial (3%). Cel mai probabil, asemenea deosebiri în rezultatele studiilor virusologice sunt legate de epidemiile sezoniere ale infecției de gripă (nivelul demonstrării B).

Poluanții atmosferici de asemenea pot fi o cauză a acutizării BPOC. Conform studiului APHEA, efectuat în 6 țări din Europa, riscul relativ al internării bolnavilor de BPOC în staționar crește odată cu mărirea în atmosferă a concentrației de dioxid de sulf, dioxid de azot și a ozonului. După datele cercetărilor „urbane", poluanților atmosferici le revin 6-9% din toate cauzele acutizării BPOC.

Aprecierea exacerbării BPOC se bazează pe criteriile lui Anthonisen:

Criterii majore:

- creșterea dispneei
- creșterea volumului expectorației
- purulența spitei

Criterii minore:

- tuse
- raluri sibilante

- febră
- rinoree
- indispunere;
- tulburări de somn;
- oboseală, slăbiciune, dereglari de conștiință.

De regulă, pe parcursul anului, bolnavul suferă de la 1 până la 4 și mai multe acutizări ale BPOC. Din punct de vedere clinic, toate exacerbările pot fi privite ca factori ai progresării BPOC.

Tabelul 13.

Clasificarea gravității acutizării BPOC.

Gradul de severitate	Criteriile
Ușor	Acutizarea necesită antibioterapie, dar nu cu CS i/m, i/v. Dacă analiza gazelor sângelui nu s-a efectuat, se presupune lipsa insuficienței respiratorii acute (IRA).
Mediu	Acutizarea necesită terapie cu GCS și antibiotice. Dacă analiza gazelor sângelui nu se efectuează, se presupune lipsa IRA.
Grav	IRA de tipul I cu hipoxemie, dar fără hipercapnie: PaO2 <60 mm Hg, PaCO2 < 45 mm Hg.
Foarte grav	IRA de tipul II, compensată, cu hipoxemie și hipercapnie, dar fără acidoză respiratorie: PaO2 < 60 mm Hg, PaCO2 > 45 mm Hg, pH > 7,35.
Periculos pentru viață	IRA de tipul II, decompensată, cu hipoxemie, hipercapnie și cu acidoză respiratorie: PaO2 < 60 mm Hg, PaCO2 > 45 mm Hg, pH < 7,35.

TRATAMENTUL BPCO

Experții ERS/ATS remarcă posibilitatea de a preveni dezvoltarea BPOC, iar indicarea unui tratament adecvat ar permite micşorarea ritmului de progresare a maladiei.

Reducerea actiunii factorilor de risc

1. *Fumatul.* Întreruperea fumatului este primul pas obligatoriu în programul de tratament al BPOC şi permite reducerea riscului de dezvoltare a BPOC şi prevenirea progresării maladiei. Sevrajul tabagic se poate uşura prin 2 metode: terapia de substituție cu nicotină (gumă de mestecat sau emplastru cu nicotină) şi discuțiile cu medicii şi personalul medical.

2. *Factorii nocivi industriali.* E necesară efectuarea măsurilor de profilaxie, ce se reduc la eliminarea sau diminuarea acțiunii diferitor substanțe nocive la locul de muncă.

3. *Măsuri de ordin general.* Se recomandă dozarea efortului fizic. Pentru antrenamentele fizice sunt recomandate acele tipuri de activitate, care pot fi treptat majorate şi uşor micşorate, de exemplu ciclismul sau înotul. Eforturile izometrice, de exemplu ridicarea greutăților sau urcarea scărilor, care pot provoca vertij sau colaps, urmează să fie limitate sau excluse. Sunt contraindicate eforturile fizice după masă, la temperaturi caniculare sau foarte reci. Bolnavii cu BPOC trebuie să evite, după posibilitate, suprasolicitările fizice, deoarece ele majorează necesitățile de oxigen şi astfel predispun dezvoltarea hipoxemiei arteriale.

Alimentația are un rol important în tratamentul BPOC. Ea trebuie să fie echilibrată, să ofere o rație calorică adecvată greutății şi fără exces de carbohidrați (producție crescută de CO_2).

Tratamentul bolnavilor cu BPOC evoluția stabilă

Scopul tratamentului medicamentos:

- Controlul simptomelor.
- Profilaxia progresării bolii.
- Ameliorarea stării generale şi funcției pulmonare.
- Micşorarea frecvenței şi severității acutizărilor.
- Majorarea toleranței la efortul fizic

Puncte de reper ale tratamentul BPOC cu evoluția stabilă

- Excluderea sau reducerea intensității factorilor de risc.
- Preparatele bronhodilatatoare reprezintă tratamentul medicamentos de bază al BPOC.
- Este prioritară terapia inhalatorie.
- Bronhodilatatoarele de scurtă durată (β_2-agonişti şi anticolinergicele) se folosesc la necesitate şi nu se administrează ca monoterapie de lungă durată în BPOC.
- *Anticolinergicele* sunt recomandate ca preparate de elecție în tratamentul BPOC moderat, sever şi foarte sever (stadiile II-IV).
- Tratamentul de susținere cu β_2-agonişti de lungă durată şi anticolinergice este mai eficient şi mai inofensiv.
- Vaccinarea profilactică anuală cu vaccinul antigripal.

Tabelul 14.

Schema tratamentului pe trepte al BPOC cu evoluție stabilă în dependență de severitate [GOLD].

Clasificare	**I: Uşor**	**II: Moderat**	**III: Sever**	**IV: Foarte sever**
Caracteristici	**VEMS/CVF < 70%; VEMS ≥80%** cu/fără simptoame	**VEMS/CVF < 70% 50%<VEMS <80%** cu/fără simptoame	**VEMS/CVF < 70% 30%≤VEMS <50%** cu/fără simptoame	**VEMS/CVF < 70% VEMS < 30%** prezis+IR
	Evitarea factorilor de risc; vaccinare profilactică Bronhodilatatoare cu durata scurtă de acțiune la necesitate			
		Adaugă tratament permanent cu unul sau mai multe bronhodilatatoare de lungă durată Suplimentar reabilitarea respiratorie.		
			Adaugă glucocorticoizi inhalatori, dacă sunt exacerbări repetate	

				Adaugă oxigenoterapia dacă este IR Consideră tratamentul chirurgical.

- Combinarea β_2-agoniştilor de lungă durată şi anticolinergicelor este mai eficientă comparativ cu eficacitatea fiecărui preparat în parte. Eficacitatea tratamentului bronhodilatator combinat se apreciază după 4 săptămîni.
- Teofilina retard poate fi indicată doar în ineficienţa bronhodilatatoarelor de lungă durată, sau bolnavilor ce nu pot administra eficient inhalatoarele.
- Indicaţii limitate pentru teofilină la vîrstnici, doza nictemerală a acestei se micşorează la administrarea concomitentă a macrolidicelor sau a fluorochinolonelor.
- CS inhalatori în combinaţie cu preparatele bronholitice ameliorează calitatea vieţii bolnavilor cu BPOC tip D.
- Inhibitorul de fosfodiesteraza 4 poate fi utilizată la pacienţii BPOC cu tip C,D.
- Tratamentul profilactic antibacterial în BPOC este ineficient, preparatele antibacteriene nu se utilizează în tratamentul BPOC cu excepţia cazurilor acutizărilor condiţionate de infecţiile bacteriene;
- Mucoloticele se administrează în cazul expectoraţiilor vîscoase.
- CS inhalatorii nu se indică ca monoterapie în BPOC.
- CS sistemici nu se folosesc în evoluţia stabilă a BPOC.

***În tratamentul BPOC nu sunt recomandate*:**

- ✓ preparatele antitusive,
- ✓ stimulatorii centrelor respiratorii,
- ✓ α-tocoferolul şi β-carotenul cu efect antioxidant,
- ✓ Nedocromilul, blocatorii receptorilor leucotrienici..

Tratamentul BPOC cu evoluţia stabilă – forma uşoară (stadiul I)

- La pacienţii cu BPOC Tip A risc redusşi simtomologie redusă.
- **Prima opţiune**-necesită tratament cu anticolinergic DSA sau Beta$_2$-agonist DSA.
- **A doua opţiune**- se recomandă anticolinergic DLA sau Beta$_2$- agonist DLA sau preparate combinate (Beta$_2$-agonist cu anticolinergic).

În cazul intoleranței bronhodilatatoarelor inhalatorii poate fi recomandată teofilina retard.

Tratamentul BPOC cu evoluția stabilă – Tip B,C,D

Terapia de susținere în BPOC (Tip B,C,D) se indică cu bronholitici de lungă durată:

- B2 agoniștii cu durata lungă de acțiune ameliorează, calitatea veții bolnavilor și reduc numărul exacerbărilor.
- Preparatele de elecție se consideră anticolinergicele.
- Combinația: anticolinergice + β_2-agoniști este mai eficientă decît fiecare remediu în parte.
- În cazul eficacității scăzute în administrarea combinației din anticolinergicele și B2 agoniști,este necesar de folosit metilxantinele .

Terapia de susținere în BPOC

La pacienți în BPOC **Tip B** – simptomologie crescută, risc redus:

- bronhodilatatoare de durată lungă de acțiune (anticolinergic DLA sau BADLA);
- la bolnavii cu dispnea pronunțată se indică combinația anticolinergic DLA + BADLA, ce este mai eficientă decît fiecare remedia în parte;
- în obțiune alternativă: se indică combinația anticolinergici DSA și BADSA.

La pacienții BPOC **Tip C** simptomologie redusă da risc crescut:

- combinația CSI cu BADLA sau anticolinergic DLA;
- combinarea bronhodilatatorii cu durata lungă de acțiune (BADLA și anticolinergic DLA);
- opțiune alternativă: bronhodilatatore cu durata scurtă de acțiune. Teofilină.

La pacienți cu bronșită cronică,obstructivă severă cu exacerbări frecvente poate fi utilizat – inhibitorul de fosfodiesterază - 4

La pacienți BPOC **Tip D** simtomologie crescută și risc crescut:

- combinarea CSI cu BADLA sau anticolinergic DLA;
- combinarea trei claselor de medicamente (CSI+ BADLA+ anticolinergice DLA);
- la pacienți cu obstrucția severă, exacerbări frecvente sa adunat inhibitorul de fosfodiesteroza -4;
- opțiunea alternativă: bronhodilatatori de durată scurtă de acțiune, teofilina sau carbocisteină.

Notă:

- CS sistemici în cazul evoluției stabile ale BPOC nu se administrează.

- Cînd există incompatibilitate la CS inhalatorii poate fi administrată o cură de CS sistemici pe o perioadă de 10-14 zile.

La toți bolnavii ce administrează CS sistemici se efectuează profilaxia osteoporozei.

Tabelul 15.

Tratamentul farmacologic al formei stabile a BPOC.

Tip pacient	PRIMA OPȚIUNE	A DOUA OPȚIUNE	OPȚIUNE ALTERNATIVĂ	
A	Anticolinergic DSA prn sau BADSA prn	Anticolinergic DLA sau BADLA sau BADSA și Anticolinergic DSA	Teofilină	✓ Sistarea tabagismului ✓ Ameliorarea condițiilor de muncă ✓ Păstrarea aerului curat în locuințe ✓ Reabilitare respiratorie
B	Anticolinergic DLA sau BADLA	BADLA și Anticolinergic DLA	BADSA și/sau Anticolinergic DSA	✓ Sistarea tabagismului ✓ Ameliorarea condițiilor de muncă ✓ Păstrarea aerului curat în locuințe ✓ Reabilitare respiratorie
C	CSI+BADLA sau Anticolinergic DLA	BADLA și Anticolinergic DLA	Inhibitor de PDE 4 BADSA și/sau Anticolinergic DSA Teofilină	✓ Sistarea tabagismului ✓ Ameliorarea condițiilor de muncă ✓ Păstrarea aerului curat în locuințe

				✓ Reabilitare respiratorie
D	CSI+ BADLA sau Anticolinergic DLA	CSI și Anticolinergic DLA sau CSI+BADLA și Anticolinergic DLA sau CSI+BADLA și inhibitor PDE 4 sau Anticolinergic DLA și BADLA sau Anticolinergic DLA și inhibitor PDE 4	Carbocisteină BADSA și/sau Anticolinergic DSA Teofilină	✓ Același asociat cu ✓ OLD; ✓ tratament chirurgical; ✓ transplant pulmonar[1]

TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU EXACERBĂRI ALE BPOC

Principiile tratamentului medicamentos a BPOC în exacerbare:

- Intensificarea tratamentului bronhodilatator.
- Tratament antibacterial *(la necesitate).*
- CS *(la necesitate).*
- Tratamentul complicațiilor.

<u>Puncte de reper în tratamentul BPOC în exacerbare:</u>

- Intensificarea tratamentului bronhodilatator se efectuează prin mărirea dozelor nictemerale sau prin modificarea administrării remediilor medicamentoase (spacer, nebulizer, intravenoasă).

- Monoterapia cu CS inhalatorii în BPOC este insuficientă. CS sistemici (per os sau i/v) sunt indicaţi în cazul acutizărilor BPOC (VEMS <50%) în asociere cu preparatele bronhodilatatoare.
- Tratamentul antibacterial se aplică în cazul prezenţei a 2 sau 3 din criteriile următoare:
  - intensificarea dispneei,
  - creşterea expectoraţiilor,
  - caracterul purulent al sputei, sau la asocierea unuia din semnele menţionate cu:
  - ✓ simptoame de caracter inflamator a căilor respiratorii superioare,
  - ✓ febră,
  - ✓ intensificarea tusei,
  - ✓ creşterea FR şi FCC >20%.
- În cazul expectoraţiilor vîscoase se indică mucolitice.

Ventilaţia non-invazivă a plămânilor înbunătăţeşte componenţa gazelor sangvine şi PH-ul, micşorând durata tratamentului în staţionar şi mortalitatea intraspitalicească.

Exacerbare uşoară – agravarea neînsemnată a simptomaticii, ce se jugulează la intensificarea tratamentului bronhodilatator, tratamentul se efectuează în condiţii de ambulator.

- Mărirea la necesitate a dozei şi a frecvenţei administrării bronhodilatatoarelor.
- Dacă nu au fost folosite anterior, în tratament se includ preparatele anticolinergice.
- Preferinţă deosebită o au bronhodilatatoarele combinate (anticolinergice+β_2-agoniştii cu durata scurtă de acţiune).
- În cazul intoleranţei sau dificultăţilor la administrarea formelor inhalatorii ori la un efect terapeutic insuficient se indică formele orale ale teofilinei.

  În cazul acutizărilor condiţionate de infecţii bacteriene (febră, intensificarea tusei, creşterea volumului expectoraţiilor purulente) sunt recomandate penicilinele, macrolidele sau cefalosporinele de generaţia a II-a.

  CS sistemici.

Exacerbare moderată - agravarea semnelor de bază (tusei şi dispneei), creşterea expectoraţiilor cu caracter purulent, febră, slăbiciune şi fatigabilitate, tratamentul este ambulator sau în condiţii de staţionar.

- Mărirea dozei şi frecvenţei administrării bronhodilatatoarelor:
  - ✓ Ipratropium bromid *sau*
  - ✓ Salbutamol *sau*
  - ✓ Fenoterol *sau*
  - ✓ preparat combinat Fenoterol+Ipratropium bromid;
  - ✓ în absenţa ameliorării în urma terapiei inhalotorii se indică Eufilina i/v.

- Preparatele antibacteriene la necesitate:
  - ✓ Peniciline *sau*
  - ✓ Macrolide *sau*
  - ✓ Cefalosporine de generația a II-a.
- CS sistemici.

Exacerbare severă – agravarea semnelor de bază (tahipnoe FR>30/minut sau bradipnoe FR<12, insuficiență cardiacă clasa funcțională III-IV, apariția simptomelor noi, care caracterizează gradul insuficienței respiratorie și cardiace (cianoza, edeme periferice), dereglări de conștiință, apariția complicațiilor. Tratamentul se efectuează în condiții de staționar.

- Oxigenoterapie 2-5 l/min. >18ore/zi și/sau ventilația asistată cu oximetrie la fiecare 30 minute.
- Tratament bronhodilatator – sporirea dozei nictemerale:
  - ✓ Ipotropium bromid + Salbutamol + oxigen prin nebulizator fiecare 6 ore *sau*
  - ✓ preparat combinat: Iprotropium bromid + Fenoterol + oxigen prin nebulizator fiecare 6 ore.
  - ✓ Metilxantine i/v se indică în ineficiența preparatelor bronhodilatatoare inhalatorii sau în cazul bolnavilor ce nu pot utiliza eficient inhalatoarele.
- CS sistemici:
  - ✓ Prednisolon per os 0,5 mg/kg/24 ore *sau* i/v 3mg/kg/24 ore *sau*
  - ✓ alt CS în doze echivalente.
- În cazul infecțiilor bacteriene 3-4 zile se introduc i/v, apoi 7-10 zile per os:
  - ✓ Peniciline,
  - ✓ Cefalosporine generația II,III; macrolide ; aminoglicozide.

Notă:

În cazul acutizării severe cu risc sporit de infecție prin *Ps.aeruginosa* (bronșiectazii, corticoterapie îndelungată, tratament antibacterial repetat >4ori/an, VEMS <35% pe 10-14 zile se indică: Cefalosporine de generația III

Tratamentul adițional în BPOC

- **Diureticele** se administrează doar în cazul apariției semnelor de insuficiență VD cu edeme periferice:
  - ✓ Furosemid 40 mg (în doze mici) *și/sau*
  - ✓ Spironolocton 50-100mg dimineața sub controlul Ht
- **Anticoagulantele sunt indicate în cazul:**
  - ✓ cordului pulmonar embolic și insuficienței pulmonare cronice,
  - ✓ hipertensiunii pulmonare,
  - ✓ poliglobulici severe (Ht>70%).
- **Tratamentul cordului pulmonar**:
  - ✓ corecția insuficienței respiratorii și cardiace,
  - ✓ tratamentul acutizării BPOC

Notă: Nu se recomandă administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotenzinei, blocantelor canalelor de calciu, α-adrenoblocantelor, digoxinei (cu excepția cazurilor de fibrilație atrială).

- **Tratamentul chirurgical:**

Nu există o evidență suficientă care să susțină folosirea pe scară largă a chirurgiei reducționale. Chirurgia nu este niciodată prima opțiune de tratament și este luată în considerație doar în cazurile grave de BPOC, la care suferința nu a fost ameliorată de alte metode de tratament.

Suportul ventilatoriu

Indicații pentru ventilație mecanică pulmonară de urgență:

- dispnee severă cu implicarea mușchilor auxiliari și mișcări paradoxale ale peretelui abdominal anterior;
- frecvența respirației > 25 /min;
- acidoză (pH < 7,35) și hipercapnie (P_aO_2 < 45 mm Hg).

Indicații pentru ventilația mecanică pulmonară (VMP):

- ineficacitatea ventilației mecanice pulmonare de urgență sau refuzul pacientului de la ventilația mecanică pulmonară de urgență;
- stop respirator, dereglări de conștiință;
- dispnee severă cu implicarea mușchilor auxiliari și mișcări paradoxale ale peretelui abdominal anterior;
- frecvența respirației > 35 /min.;
- hipoxemie severă (pH < 7,25);
- hipotonie, dereglări de ritm cardiac;
- complicații (pneumonie severă, pneumotorax masiv, tromboembolia arterei pulmonare).

fost ameliorată de alte metode de tratament.

Criteriile externării din staționar bolnavilor cu exacerbarea BPOC :

- Starea generală stabilă ultimele 24 ore.

- Necesitatea în administrarea β_2-agoniştilor de scurtă durată este ≥6 ore.
- Indicii oximetrici sau $SatO_2$ stabili ultimele 24 ore.
- Bolnavul este capabil pentru autodeservire, doarme fără accese frecvente de sufocare.
- Bolnavul şi familia sa conştientizează importanţa regimurilor terapeutice.

Tabelul 16.

Preparatele folosite în tratamentul pacienţilor cu exacerbări ale BPOC.

Preparate	Metoda de administrare	Doza recomandată	Frecvenţa administrării ori/zi
Bronhodilatatori			
β_2-agonişti: salbutamol	IAD	100 – 400 mkg	4 – 6
	„nebulaiser"	2,5 mg	4 – 6
fenoterol	IAD	100 – 200 mkg	4 – 6
	„nebulaiser"	0,5 – 1,0 mg	4 – 6
Colinolitice: bromură de ipratropium	IAD	20 – 80 mkg	4
	„nebulaiser"	0,5 mg	4
Preparate asociate			
Berodual	IAD	50/20 – 100/40 mkg	4 – 5
	„nebulaiser"	1,0/0,5 mg -2 ml	4 – 5
Metilxantine			
Aminofilină	i/v	Iniţial 5 mg/kg masă corp. în	Perfuzie permanentă

		decurs de 30 min., apoi doza de susținere 0,4-0,5 mg/kg/oră	
Glucocorticosteroizi			
Metilprednisolon	i/v	125 mg	4
Hidrocortizon	i/v	200 mg	4
Prednisolon	per os	30 – 40 mg	1
Budesonid	„nebulaiser"	2 mk	2 – 4
Antibiotice			
Amoxicilină	per os	500 mg	3
Amoxicilină/Clavulanat	per os	625 mg	3
	per os	1,0 g	2
	i/v	1,2 g	3
Azitromicină	per os	500 mg – 1 zi, apoi 250 mg	1
Claritromicină	per os	500 mg	2
Cefuroximă	per os	500 mg	2
	i/v	750 mg	3
Moxifloxacină	per os	400 mg	1
	i/v	400 mg	1
Levofloxacină	per os	500 mg	1
	i/v	500 mg	1
Ciprofloxacină	per os	500 – 750 mg	2
	i/v	200 – 500 mg	2

Heparine			
Heparină nefracționată	s/c	5000 UI	2 – 3
Enoxaparină	s/c	40 mg	1
Nadroparină	s/c	0,4 – 0,6 ml (3800-5700 antixun)	1

TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN

Ca argument de bază în indicarea tratamentului antibacterian al bolnavilor cu exacerbări ale BPOC servește prezența factorului bacterian, ce deține un rol primordial în dezvoltarea exacerbărilor. Administrarea antibioticelor diminuează nivelul bacterian în căile respiratorii și progresarea maladiei în faza infecției parenchimatoase (pneumonie). Dar, deoarece nu toate exacerbările BPOC sunt de natură bacteriană, nici indicarea antibioticelor nu este bine-venită tuturor bolnavilor cu exacerbări de BPOC. Actualmente, majoritatea experților sunt de părerea că antibioticele trebuie indicate bolnavilor cu BPOC care corespund următoarelor condiții: două din trei criterii Anthonisen (accentuarea dispneei, majorarea cantității de spută și prezența sputei purulente); criteriilor Ball (prezența a mai mult de 4 acutizări pe parcursul ultimului an și/sau prezența concomitentă a maladiilor cardiovasculare); insuficiența respiratorie acută; un grad sever de obstrucție bronșică (VEMS < 35% din cel cuvenit).

Nu există nici un antibiotic, care ar acționa asupra întregului spectru de potențiali agenți patogeni ai exacerbărilor BPOC. În majoritatea cazurilor, antibioterapia în exacerbările BPOC se indică în mod empiric. Terapia empirică însă nu reprezintă o atitudine haotică. De aceea, e necesar ca ea să se bazeze pe datele epidemiologice locale privind structura agenților patogeni și sensibilitatea lor la preparatele antimicrobiene.

Luând în considerație factorii de risc, vârsta și particularitățile funcționale ale pacienților, au fost propuse câteva clasificări ale tratamentului exacerbărilor BPOC, ceea ce permite alegerea unui sau altui preparat antimicrobian. Scopul acestor clasificări este de a micșora riscul de neeficacitate a tratamentului empiric al exacerbărilor BPOC. În *tabelul 17* este prezentată schema indicării antibioticelor de bază în exacerbările BPOC, propusă de societatea francofonă, responsabilă de studierea maladiilor infecțioase conform datelor privind rezistența locală a agenților patogeni la diferite preparate. În cazul exacerbărilor ușoare ale BPOC se indică

macrolide (claritromicină, azitromicină) şi antibiotice β-lactamice (amoxicilină şi cefalosporine de generaţiile a 2-a şi a 3-a). Prioritatea macrolidelor constă în capacitatea lor de a crea concentraţii foarte mari şi stabile în ţesuturi, ce depăşesc nivelul lor în serul sanguin. De exemplu, concentraţia tisulară a azitromicinei depăşeşte de 10-100 ori concentraţia ei în serul sanguin. Acest antibiotic dispune de particularităţi deosebite: este bine absorbit în tractul gastrointestinal; este rezistent în mediul acid; are o perioadă îndelungată de semievacuare din organism; poate să pătrundă în celule şi se poate păstra în focarul de inflamaţie în concentraţii bactericide în decurs de 5-7 zile după administrarea ultimei doze. Azitromicina rareori induce efecte nocive, este compatibilă cu grupele de bază de medicamente. Preparatul se administrează 1 dată/zi.

Fluorchinolinele respiratorii şi penicilinele protejate sunt indicate bolnavilor cu exacerbări „dificile" ale BPOC, celor cu risc de rezistenţă a microorganismelor la amoxicilină şi macrolide. Pacienţilor cu probabilitate înaltă de infectare cu *P. aeruginosa* li se indică hoptroflocină şi β-lactamice, care au acţiune antipiocianică (*tab. 17*).

Tabelul 17.

Tratamentul antibacterian în exacerbările BPOC.

Simptomele	**Agenţii patogeni de bază**	**Preparatele de elecţie**	**Preparatele alternative**
Exacerbare simplă (necomplicată) a BPOC			
Accentuarea dispneei, majorarea volumului şi supuraţiei sputei	*H. influenzae, H. parainfluenzae, M. catarrhalis* (e posibilă rezistenţa la β-lactamice)	- per os, 7 -14 zile: amoxicilină 0,5 1,0 g 3 ori/zi, 1 dată/zi	- per os, 3 zile: azitromicină câte 500 mg 1 dată/zi - per os 7 14 zile: amoxicilină/clavulanat câte 625 mg 3 ori/zi - per os 7–14 zile: claritromicină, câte 500 mg 2 ori/zi; levofloxacină câte 500 mg 1 dată/zi; moxifloxacină câte

			400 mg 1 dată/zi per os, 1 zi: sparfloxacină câte 400 mg 1 dată/zi, apoi 6 zile câte 200 mg 1 dată/zi
Exacerbare complicată			
Accentuarea dispneei, majorarea volumului și supurației sputei, exacerbări dese (> 4 /an), vârsta > 65 ani, VEF_1 < 50%	*H. influenzae, H. parainfluenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis* (e posibilă rezistența la β-lactamice)	- per os 7–14 zile: amoxicilină/clavulanat câte 625 mg 3 ori/zi, levofloxacină câte 500 mg 1 dată/zi, amoxifloxacină câte 400 mg 1 dată/zi - per os 1 zi: sparfloxacină câte 400 mg 1 dată/zi, apoi 6 zile câte 200 mg 1 dată/zi - i/v 7-10 zile: cefotaximă câte 1 g 3 ori/zi, ceftriaxonă câte 1-2g 1 dată/zi, profloxacină câte 400 mg 2 3 ori/zi	per os 7–14 zile: amoxicilină 0,5 – 1,0 g 3 ori/zi

CORTICOSTEROIZII (CS)

Principiile de indicare a CS în exacerbările BPOC au suferit modificări semnificative, pe parcursul ultimilor 5 ani. Dacă anterior indicarea CS era bazată preponderent pe opinia experților, actualmente indicarea CS în exacerbările BPOC este științific argumentată. Exacerbările BPOC se caracterizează prin majorarea moderată a numărului de eozinofile în mucoasa tractului respirator și majorarea nivelului de citokine-interleucine (IL-6), reacție inflamatorie ce poate fi inhibată de CS, în timp ce în BPOC cu evoluție stabilă în procesul inflamator sunt implicate alte populații de celule (neutrofile, T-limfocite CD_4) și citokine (IL-8, α-factorul

necrozei tumorale – TNFα), fapt ce explică ineficacitatea indicării CS în evoluția stabilă a BPOC.

Pe baza datelor unui șir de investigații randomizate, putem trage următoarele concluzii:

1.Tratamentul cu CS trebuie să fie indicat tuturor bolnavilor spitalizați cu exacerbări ale BPOC.

2.Administrarea CS (i/v și per os) ale ameliorează semnificativ indicii funcționali în a 3-a – 5-a zi de tratament și scad riscul ineficienței tratamentului.

3.Durata tratamentului cu CS nu trebuie să depășească 2 săptămâni.

4.Dozele medii ale CS (echivalentul a 30–40 mg prednisolon per os) sunt suficiente pentru obținerea unui efect clinic pozitiv.

Totuși, există unele temeri la indicarea CS bolnavilor cu BPOC: marea lor majoritate o constituie persoanele în vârstă și cu maladii concomitente (diabet zaharat, hipertensiune arterială, maladie ulceroasă). Administrarea CS în astfel de cazuri, chiar și pentru o perioadă scurtă, poate declanșa efecte adverse severe. Conform investigațiilor SCCOPE, bolnavii, cărora li se administrează CS, destul de des dezvoltă reacții adverse (în special hiperglicemie).

Corticosteroizii inhalatorii (CSI). De regulă, drept indicații pentru administrarea GCSi servesc evoluțiile gravă și extrem de gravă ale BPOC, în scopul ameliorării semnelor clinice și stării generale a pacienților. Un studiu, efectuat pe parcursul a 3 ani, a demonstrat că CSI nu modifică indicii VEMS, indiferent de gravitatea maladiei, și nu acționează asupra reactivității bronhiilor în evoluție stabilă a BPOC. Ritmul agravării permeabilității bronhiale nu se încetinește. Concomitent, investigațiile ISOLDE au remarcat majorarea VEMS în primele 3 luni de administrare a fluticazonului în doza de 500 mkg de 2 ori/zi. La administrarea îndelungată a CSI are loc majorarea numărului de mastocite în mucoasa căilor respiratorii, ce poate servi drept cauză a exacerbării BPOC de geneză infecțioasă. În aceste lucrări a fost evaluată administrarea dozelor mari de CSI. Este demonstrat că administrarea îndelungată a CSI bolnavilor cu BPOC este însoțită de micșorarea frecvenței și gravității exacerbărilor, ameliorarea calității vieții bolnavilor.

Conform experților ERS/ATS, terapia inhalatorie cu CS este recomandată ca supliment la administrarea preparatelor bronhodilatatoare cu acțiune îndelungată și este indicată bolnavilor cu VEMS < 50% (evoluție gravă/extrem de gravă a BPOC).

cu exacerbări repetate, care necesită administrarea minimum 1 dată/an a antibioticelor și CS per os și care se manifestă prin afectarea stării generale. La indicarea CSI, e necesară instruirea pacienților referitor la folosirea corectă a inhalatoarelor.

TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR

Reeșind din faptul, că în baza progresării BPOC se afală un proces cronic inflamator cu afectarea preponderentă al secțiunii distale al sistemului respirator, conducând la derglări ventilatorii ascendente de tip obstructiv parțial reversibile, creșterea insuficienței respiratorii, proces, ce se menține nu numai în exacerbarea BPOC, dar și în faza de remisie, în tratamentul de bază al BPOC e necesară includerea remediilor cu acțiune antiinflamatorie. Corticosteroizii sistemici, posedând acțiune antiinflamatorie importantă, nu sunt în stare să stopeze progresarea obstrucției bronșice și BPOC. La fel, administrarea de lungă durată a corticosteroizilor sistemici conduce la dezvoltarea complicațiilor.

Preparatul fenspirid ocupă un loc deosebit între remediile antiinflamatorii. Conform mecanismului său de acțiine, el nu poate fi atribuit nici către grupul corticosteroizilor, nici către oricare clasă de remedii antiinfalamatorii nesteroidiene. Fenspiridul, la fel ca și corticosteroizii, inhibă activitatea fosfolipazei A_2, însă dacă corticosteroizii inhibă activitatea ei prin inducția sintezei unei proteine speciale-inhibitoare, atunci fenspiridul, pentru început blochează transportul ionilor de Ca^{2+}, necesari pentru activarea fermentului, apoi conduce la scăderea concentrației intracelulare al calciului până la nivelul de sub limită, insuficient pentru activarea fosfolipazei A_2.

A fost stabilită acțiunea inhibitoare a fenspiridului asupra sintezei și secreției factorului de necroză tumoral α . Blocând producerea acestui citochin proinflamator, fenspiridul limitează producerea și altor citochine proinflamatorii, ce au căi similare de sinteză. Astfel, fenspiridul nu numai scade activitatea inflamației, ci și rupe lanțul vicios, format de către procesul cronic inflamator.

La fel, fenspiridul scade formarea metaboliților prostaciclinei și nivelul tromboxanei în complex cu prostaglandina F. Remediul acționează anabolismul și catabolismul leicotrienilor în mai mare măsură, decât asupra secreției lor. În aceasta constă deosebirea de bază al fenspiridului de preparatele antiinflamatorii nesteroidiene, care, blocând ciclooxigenaza, scad sinteza prostaglandinelor, ce majorează corespunzător sinteza leicotrienelor, substanțelor biologic active, cu acțiune iritantă asupra mucoasei brohiilor și tractului digestiv.

A fost stabilit, că fenspiridul posedă acțiune α_1 adrenomimetică și specifică de inhibare a fosfodiesterazei. La fel, remediul micșorează hiperplazia celulelor producătoare de mucină, scade volumul de secreție și conținutlui în el de hexoză și fructoză. Aceste proprietăți contribue activității antiinflamatorii ale preparatului.

Fenspiridul posedă efect inhibitor asupra permeabilității vasculare, cauzate de histamină.

Astfel, nefiind nici remediu steroidian, nici nesteroidian antiinflamatoriu, fenspiridul posedă acțiude originală asupra proceselor inflamatorii în mucoasa căilor respiratorii, influențând toți mediatorii de inflamare, și nu numai metabolismul acidului arahidonic.

PROFILAXIA EXACERBĂRILOR BPOC

Actualmente, există numeroase argumente precum că întreruperea fumatului, vaccinarea împotriva gripei și tratamentul bronholitic adecvat în asociere cu β_2-agoniștii cu efect prelungit de acțiune (în evoluție gravă și extrem de gravă a BPOC) determină scăderea frecvenței și a gradului de severitate al exacerbărilor BPOC.

Administrarea vaccinului antigripal micșorează gravitatea evoluției și mortalitatea bolnavilor cu BPOC cu 50%. Bolnavilor cu BPOC de vârstă înaintată le este indicat vaccinul ce conține virusuri inactivate. Administrarea vaccinului antipneumococic este indicată persoanelor cu risc înalt de dezvoltare a infecției pneumococice

PROGNOSTICUL ȘI SUPRAVIEȚUIREA BOLNAVILOR CU EXACERBĂRI ALE BPOC

Mortalitatea bolnavilor cu exacerbări ale BPOC este destul de înaltă. Un studiu recent a demonstrat o mortalitate de 3% la bolnavii spitalizați cu exacerbări ale BPOC și 23% peste 1 an după exacerbare. Coform datelor recente, mortalitatea pacienților cu insuficiență respiratorie acută pe fondul exacerbării BPOC constituie 10–29%, iar a pacienților cu vârsta > 55 ani – 30%. Pe fondul ventilației mecanice pulmonare, mortalitatea bolnavilor cu BPOC constituie 32–57%. În primul și în al doilea an după externarea din staționar, mortalitatea pacienților cu BPOC constituie 43 și 49%.

REABILITAREA

Reabilitarea reprezintă un program polidisciplinar de asistență acordată pacienților cu BPOC. Ea este orientată spre ameliorarea adaptării fizice, sociale. Componentele ei de bază sunt reabilitarea fizică, instruirea bolnavilor, psihoterapia și alimentația rațională. Tradițional, ea include și tratamentul sanatorial. Reabilitarea pulmonară se indică bolnavilor cu BPOC cu evoluție medie, gravă și extrem de gravă. Este demonstrat efectul ei pozitiv în ameliorarea capacității de muncă, calității vieții și supraviețuirii bolnavilor, micșorarea frecvenței spitalizărilor și durata lor, diminuarea depresiei. Eficacitatea reabilitării se menține după finalizarea ei. Sunt eficiente lecțiile în grupuri mici de 6–8 persoane, cu participarea specialiștilor de profil divers în decurs de 6–8 săptămâni.

În ultimii ani, o atenție deosebită se acordă alimentației raționale, deoarece scăderea ponderală (> 10% în decurs de 6 luni sau > 5% în decursul ultimei luni) la bolnavii cu BPOC se asociază cu nivelul înalt de letalitate. Acestor pacienți le este recomandată dietă hiperproteică și efort fizic dozat.

PNEUMONIILE

Pneumoniile sunt infecții acute ale parenchimului pulmonar alveolar și/sau interstițial produse de diverși agenți infecțioși.

Ele reprezintă o importantă problemă de sănătate publică din cauza incidenței crescute, mortalității încă ridicate, polimorfismului etiologic și a dificultăților terapeutice legate de creșterea procentului de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.

Pneumoniile pot fi împărțite în funcție de modalitatea dobândirii infecției în pneumonii comunitare (PC) și pneumonii nozocomiale (PN). Această diferențiere subliniază nu atât originea aparentă a infecției (sursa) cât, mai ales diversitatea etiologică și problemele de evoluție și tratament pe care le ridică în mod curent cele nozocomiale.

Pneumoniile comunitare sunt cele dobândite în afara spitalului și cele care debutează în primele 48 de ore după momentul spitalizării. Ele survin la pacienți care nu au fost spitalizați cu 14 zile anterior debutului pneumoniei.

Pneumoniile nozocomiale sunt dobândite în timpul spitalizării pentru o altă boală și debutează la mai mult de 72 de ore după momentul internării. Ca

frecvenţă, ele ocupă locul doi în cadrul infecţiilor nozocomiaie (după infecţiile urinare) şi antrenează încă o mortalitate ridicată.

PNEUMONIILE COMUNITARE

Epidemiologie

În SUA se înregistrează anual 4 milioane de cazuri de PC, dintre care 600.000 (15%) sunt spitalizate, iar 75.000 decedează. Apar anual 12-15 cazuri de PC/1.000 aoulţi. Frecvenţa PC este mai mare în sezonul rece, aflându-se în strânsă legătură cu remediile de gripă şi alte viroze respiratorii.

Mortalitatea medie la pacienţii cu PC nespitalizate este sub 1%, în timp ce la bolnavii spitalizaţi ea este estimată la 11% (5-20%). PC reprezintă a şasea cauză de deces în SUA, ocupând însă locul întâi în cadrul mortalităţii induse de boli infecţioase. În Franţa incidenţa anuală a PC este apreciată la 5-12 cazuri/1.000 locuitori, ceea ce înseamnă 300.000-800.000 cazuri PC/an.

În ţările industrializate din Europa, PC reprezintă a cincea cauză de deces, omorând 50-60 persoane/100.000 locuitori/an.

Etiologie

Etiologia PC variază mult în funcţie de numeroşi factori: autor, regiune geografică, sezon, vârstă, teren, statut imunitar, sensibilitatea şi specificitatea testelor de diagnostic etiologic utilizate etc.

Majoritatea studiile efectuate asupra etiologiei se referă numai la PC spitalizate, care reprezintă 10% din totalul PC.

În pofida perfecţionării continue a metodelor de diagnostic bacteriologic, virusologie şi serologic, etiologia PC rămâne necunoscută în 30-60% din cazuri. Cauzele acestui fenomen sunt antibioticoterapia prealabilă, absenţa expectoraţiei în 20-30% din cazuri şi dificultăţile în izolarea unor agenţi infecţioşi. Marea majoritate a studiilor efectuate în Europa plasează pneumococul pe primul loc în etiologia PC. Agenţii etiologici izolaţi în ordinea frecvenţei sunt:

1. Pneumococ: 30,47%
2. Virusuri: 12,66%
3. *Mycoplasma pneumoniae:* 8,09%
4. *Legionella pneumophila:* 4,80%
5. *Haemophilus influenzae:* 4,57%
6. Bacili gram negativi: 2,95%
7. *Chalmydia pneumoniae:* 2,21%

8. *Coxiella Burnetti:* 1,81%
9. *Stafilococcus aureus:* 1,45%

Pneumococul (*Streptococcus pneumoniae*)

În era pre-penicilină, pneumococul era responsabil de peste 80% din PC. Unele studii din ultima decadă au sugerat că implicarea pneumococului ar fi în scădere. Acestui fenomen i s-au atribuit unele explicații: scăderea circulației pneumococului în natură, creșterea ponderii altor agenți etiologici, dificultăți în izolarea pneumococului.

Numeroase alte studii au infirmat însă ipoteza scăderii implicării pneumococului, arătând că acesta continuă să reprezinte agentul etiologic cel mai important. Folosirea metodelor invazive de recoltare a secrețiilor bronșice, utilizarea unor metode moderne de preparare a prelevatelor și folosirea tehnicilor de identificare a antigenelor polizaharidice pneumococice în urină, sânge și secreții respiratorii a condus la creșterea procentului de pneumococi identificați în PC. S-a mai observat că pneumococul este izolat din spută numai la 50% din PC care au hemoculturi pozitive pentru pneumococ. Pe de altă parte, la 50% din adulții sănătoși s-au obținut din spută culturi pozitive cu pneumococ. Prin urmare culturile din spută oferă o proporție egală (50%) de rezultate fals pozitive și fals negative pentru pneumococ.

Stafilococul

Implicarea stafilococului în PC crește în timpul și după epidemiile de gripă.

Bacilii gram negativi

Implicarea bacililor gram negativi (BGN) este redusă cu excepția cazurilor de mucoviscidoză, bronșiectazii și la pacienții imunodeprimați.

Apariția PC cu BGN (enterobacterii, piocianic) este favorizată de colonizarea căilor aerodigestive superioare cu BGN de origine colonică. Aceasta apare în anumite condiții favorizante ca spitalizarea prelungită, vârsta înaintată, bolile severe îngrijite în servicii ATI, intervențiile chirurgicale majore, intubația și respirația asistată, antibioticoterapia prelungită, etilismul cronic, coma, diabetul zaharat, bolile bronho-pulmonare cronice, insuficiența cardiacă, renală sau hepatică, neutropenia etc. De la nivelul căilor aerodigestive superioare BGN pot fi ușor aspirați în pulmon.

Chlamydia pneumoniae și Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae (Cp) este implicată în 5-10% din PC.

În ultimele decenii, în SUA s-a observat o creștere a implicării *Mycoplasmei pneumonie* (Mp) în PC. În mod clasic se considera că Mp determină numai 1-6% din PC și că afectează cu predilecție adultul tânăr. Studiile recente au arătat că ea

este responsabilă de 15% din totalitatea pneumoniilor şi că afectează frecvent şi vârstnicii, la care produce forme severe ce impun spitalizarea. A fost descrisă apariţia de mici focare epidemice nozocomiale la vârstnici. Această observaţie recentă are implicaţii importante în alegerea antibioticoterapiei de primă intenţie. Frecvenţa infecţiei cu Mp la adult este apreciată de CDC Atlanta (SUA) la 30,5/100.000 locuitori.

Antibioticoterapia pentru Mp şi Cp diferă faţă de cea pentru restul agenţilor etiologici. Din păcate, testele de laborator disponibile pentru Mp şi Cp nu asigură un diagnostic etiologic rapid, care să permită o antibioticoterapie ţintită.

În SUA, PC produse de Mp şi Cp au o incidenţă ciclică, cu vârfuri la interval de 4-6 ani. Frecvenţa acestor PC este dependentă de factori epidemiologici locali, de sezon şi de regiunea geografică.

Virusuri

PC virale sunt mai frecvent întâlnite la adult şi sunt severe la bătrâni.

Virusurile gripale A se află pe primul loc în ordinea frecvenţei. Implicarea lor în PC creşte mult în timpul epidemiilor de gripă, atât prin producerea de pneumonii gripale, cât mai ales prin apariţia pneumoniilor de suprainfecţie bacteriană (stafilococ, pneumococ).

Virusurile paragripale, adenovirusurile şi virusul respirator sinciţial (VSR) sunt mai puţin implicate. Adenovirusurile 3 şi 21, precum şi virusurile paragripale 1 şi 3 sunt implicate în apariţia de PC sporadice la adult. VSR produce PC în special la copii, dar şi la bătrâni sau imunodeprimaţi.

Implicarea altor agenţi etiologici cum ar fi *Chlamydia psittaci, Coxiella Burnetti Francisella tularensis* sau fungi este dependentă de factorii epidemiologici locali, specifici regiunii geografice studiate.

Bacteriile anaerobe *(Peptostreptococcus, Prevotella, Fusobacterium)* reprezintă agenţii etiologici principali în pneumoniile de aspiraţie, abcesele pulmonare şi empiemul pulmonar. Evaluarea implicării lor în PC este dificilă, din cauza riscului de contaminare a sputei cu bacterii anaerobe din flora saprofită bucofaringiană.

În SUA, studiile efectuate pe prelevate obţinute prin aspiraţie transtraheală au condus la izolarea de bacterii anaerobe în 20-30% din PC necomplicate. În Franţa s-au izolat bacterii anaerobe în 25-35% din PC şi BCA, de obicei în asociere cu bacterii aerobe. Izolarea de bacterii anaerobe ajunge la 80-90% în pneumoniile de aspiraţie.

În România nu există studii semnificative statistic asupra etiologiei PC şi a sensibilităţii la antibiotice a bacteriilor implicate.

Patogenie

Mecanisme de apărare ale căilor respiratorii superioare.

Căile respiratorii superioare dispun de mecanisme de apărare locală, prin care se opun propagării agenților patogeni către parenchimul pulmonar. Acestea pot fi clasificate astfel:

- *Mecanisme nespecifice:*
  - Barierele anatomice reprezentate de integritatea mucoasei și strâmtorarea progresivă a căilor respiratorii.
  - Reflexul glotic și al tusei.
  - Flora saprofită buconazofaringiană alcătuită din: streptococi viridans, pneumococi, stafilococi, neisserii saprofite, *Moraxella catarrhalis,* corynebacterii saprofite. lactobacili, bacterii anerobe (Fusobacterium, Bacteroides, peptococi), candida. Flora saprofită inhibă proliferarea bacteriilor patogene prin: sinteza unor substanțe bacte- ricide sau a unor metaboliți toxici; competiție asupra substanțelor nutritive și asupra situsurilor de aderare la suprafața mucoasei respiratorii; stimularea fagocitozei, a sintezei de anticorpi și de interferon.
  - Clearance-ul mucociliar: agenții patogeni pătrunși în CRS sunt înglobați în secrețiile mucoase și antrenați prin mișcările cililor mucoasei respiratorii dinspre interior spre exterior (către baza limbii), de unde sunt înghițiți. Astfel sunt eliminate 90% din particulele inhalate.
  - Fagocitele, lizozimul și interferonul din secrețiile respiratorii intervin în apărarea nespecifică.
- *Mecanisme specifice*
  - Formațiunile limfatice faringiene, ale căror limfocite și plasmocite secretă IgA șs igM.
  - IgA secretorii din secrețiile respiratorii, care împiedică atașarea agenților patogeni la suprafața celulelor mucoasei.

Unele particule (< 10 μm) pot scăpa de aceste mecanisme de apărare, ajungând la alveole, unde sunt fagocitate de macrofagele alveolare. Apoi ele sunt «prezentate» limfocitelor și plasmocitelor locale, care vor declanșa un răspuns imun specific. Atunci când apărarea locală este depășită (inocul masiv, bacterii foarte virulente, deficit imunologic), intră în joc mecanismele de apărare sistemice. Splina este primul loc de epurare a bacteriilor ajunse în sânge.

Factori favorizanți

S-au identificat o serie de factori favorizanți pentru pneumonii. Aceștia pot fi clasificați astfel.

- *Factorii favorizanți locali* sunt reprezentați de alterarea clearance-ului mucociliar fie prin distrucții ale mucoasei, fie printr-un obstacol bronșic. Aici se încadrează

tabagismul cronic, BPOC, bronşiectaziile, stenozele bronşice benigne sau maligne, mucoviscidoza, inhalarea de pulberi sau gaze toxice, infecţii virale repetate, vârsta înaintată.

- *Factorii favorizanţi generali* sunt reprezentaţi de deficitele imunologice: hipo- sau agamaglobulinemii, hipo- sau agranulocitoze, deficit de IgA secretorii, SIDA, prematuritatea, senescenţa, etilismul cronic, malnutriţia, diabetul zaharat, ciroza hepatică, tratamentele imunosupresoare (corticoterapia, chimioterapia antineoplazică).

Aproximativ 20% din pneumonii apar în absenţa unui factor favorizant. Rolul expunerii la frig reprezintă o problemă controversată, acceptată numai parţial.

Căile prin care agenţii patogeni ajung la plămân

- *Inhalarea* odată cu aerul inspirat a unor microorganisme patogene exogene, aceasta fiind calea cea mai des implicată.
- *Aspirarea* în pulmon odată cu secreţiile buconazofaringiene a unor bacterii endogene din flora saprofită orofaringiană, rezultând pneumoniile de aspiraţie sau de deglutiţie. Acest mecanism este posibil atunci când reflexul glotic şi al tusei sunt alterate ca urmare a pierderii stării de conştienţă (anestezii generale, come, supra- dozaj de sedative sau neuroleptice), clinostatismul prelungit (bătrâni), bolile respiratorii cronice cu tuse ineficientă; paraliziile muşchilor respiratori (afecţiuni neurologice, botulism, difterie, poliomielită).
- *Diseminarea hematogenă în pulmon a unor germeni patogeni ca* urmare a unei bacteriemii.
- *Introducerea accidentală în pulmon a unor germeni patogeni prin:* intubaţie, bronhoscopie, traheostomie, puncţie transparietală, intervenţii chirurgicale toracice sau traumatisme toracice penetrante.

Clasificarea anatomoradiologică

Dintre multiplele clasificări ale pneumoniilor, cea mai utilă este clasificarea anatomoradiologică, deoarece leziunile histologice şi radiologice sunt strict legate de agentul etiologic.

Există 4 entităţi anatomoradiologice:

- *Pneumoniile alveolare, lobare* care se caracterizează prin:
  - Histologic: procesul infecţios este localizat intraalveolar, fiind reprezentat de un exsudat fibrinoleucocitar limitat la un lob sau un segment pulmonar.
  - Radiologic: opacitate omogenă, bine delimitată la un lob sau un segment pulmonar, însoţită în 50% din cazuri de o reacţie pleurală de vecinătate. De obicei, bronhiile şi bronhiolele nu sunt afectate, ele fiind vizibile în interiorul opacităţii (bronhogramă aerică).

- Funcțional: zonele afectate, deși neaerate, rămân perfuzate, rezultând o hipoxemie, care antrenează o hiperventilație secundară, soldată cu hipocapnie.
- Agentul etiologic cel mai des implicat este pneumococul. Pneumonia pneumococică reprezintă prototipul pneumoniilor alveolare sau lobare.

• *Bronhopneumoniile sau pneumoniile lobulare multiple*, care se caracterizează prin:
- Histologic: procesul infecțios debutează la nivelul bronhiolelor terminale, de unde se extinde mai întâi către alveolele învecinate și apoi pe cale endobronșică către alte teritorii alveolare situate la distanță de primele. În acest fel sunt afectați mai mulți lobuli pulmonari din mai mulți lobi pulmonari.
- Radiologie: «focare lobulare multiple», care constau în opacități nodulare, rău delimitate, uneori cu tendință la confluență, diseminate în mai mulți lobi pulmonari, uni- sau bilateral, care tind deseori la abcedare și necroză. În unele cazuri focarele lobulare alăturate pot forma un bloc comun (P. pseudolobară).
- Agenții etiologici sunt de obicei bacterii și dintre acestea mai des implicate sunt stafilococul și bacilii gram negativi. Mai rar sunt implicate virusuri: virusul gripal care la bătrâni poate produce o bronhopneumonie edematoasă și hemoragică și virusul sincițial respirator care la sugar și copilul mic poate produce bronșiolita capilară sau catarul sufocant.

• *Pneumoniile interstițiale* cunoscute anterior sub numele de «pneumonii atipice». Ele se caracterizează prin:
- Histologic: procesul infecțios, reprezentat de un bogat infiltrat inflamator limfoplasmocitar este localizat la nivelul țesutului conjunctiv din pereții alveolari și septurile interlobulare.
- Radiologie: opacități reticulare, hiliobazale, datorate îngroșării desenului peribronhovascular. Acestea au fost comparate clasic cu «coada de mătură» sau «barba de călugăr».
- Agenții etiologici cei mai des implicați sunt non-bacterieni: virusuri și infrabacterii *(Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psitacii, Chiamydia pneumoniae și Coxiella Burnetti).*

• Pneumoniile mixte sau alveolointerstițiale în care apare inițial o afectare interstițială, la care se adaugă ulterior cea alveolară, cel mai frecvent printr-o suprainfec- tare bacteriană.

DIAGNOSTIC CLINIC

Diagnosticul pozitiv al unei PC trebuie să cuprindă întotdeauna 2 etape:
- în prima etapă, pe criterii clinico-radiologice și biologice se stabilește dacă pneumonia este bacteriană sau non-bacteriană,

- în a doua etapă se încearcă identificarea agentului etiologic prin examene bacteriologice şi/sau serologice.

Argumentele clinice în favoarea diagnosticului de PC sunt: tusea în absenţa altor semne de afectare a căilor aeriene superioare, febra, tahipneea peste 25 respiraţii/min, tahicardia peste 100/min, ralurile crepitante localizate.

Clasic pneumoniile alveolare pot fi diferenţiate de cele interstiţiale pe criterii clinice, radiologice şi biologice *(tabelul 18)*. Prototipul pneumoniilor alveolare este pneumonia pneumococică, iar al celor interstiţiale este pneumonia cu Mp sau Cp.

Tabelul 18.

Criterii de diagnostic diferenţial între o pneumonie alveolară şi una interstiţială.

Criterii de diagnostic diferenţial	**PC alveolară**	**PC interstiţială**
Criterii clinice	**Debut brutal** cu: - febră mare (39-40°C) - frison puternic - junghi toracic - tuse cu spută muco-purulentă sau ruginie - absenţa semnelor de afectare a căilor aeriene superioare - sindrom clinic de condensare pulmonară: matitate, accentuarea vibraţiilor vocale, suflu tubar, raluri crepitante.	**Debut gradat, „gripal":** - febră moderată - mici frisonete - absenţa junghiului - tuse seacă, iritativă - prezenţa semnelor de afectare a căilor aeriene superioare: rinoree, strănut, odinofagie, disfonie. - absenţa sindromului clinic de condensare. Discreţia sau absenţa semnelor obiective.
Criterii radiologice	Pneumonie lobară Bronhopneumonie ± Reacţie pleurală	Pneumonie interstiţială Pneumonie mixtă
Criterii biologice	Leucocitoză cu neutrofilie Sindrom inflamator biologic	Nr. normal de leucocite sau leucopenie cu limfomonocitoză Absenţa sau discreţia sindromului inflamator biologic

Din păcate, actualmente această diferențiere este posibilă numai în 60% din cazuri. În restul de 40% din cazuri tabloul clinico-radiologic este puțin evocator sau înșelător. Acest fapt se explică prin aceea că toată semiologia clinică și radiologică se bazează în totalitate pe capacitatea de reacție, de apărare a pacientului (pe prezența și intensitatea reacțiilor inflamatorii locale și generale).

Tusea poate lipsi în 20-40% din cazuri, iar febra în 20% din cazuri. Sindromul clinic de condensare este prezent în 15-30% din cazuri. Ralurile crepitante izolate apar la 80% din pacienți[5].

Studii recente au arătat că din punct de vedere statistic nici unul din semnele sau simptomele clinice nu sunt suficient de sensibile și specifice pentru a permite diferențierea pneumoniilor alveolare de cele interstițiale.

Radiografia pulmonară aduce informații prețioase, care pot ajuta diagnosticul diferențial între PC alveolare și interstițiale. Din păcate, uneori nici radiografia pulmonară nu poate tranșa diagnosticul.

În fața unui tablou care asociază febră, tuse și opacitate pulmonară trebuie avute în vedere și excluse unele cauze non-infecțioase ca: insuficiența cardiacă congestivă, colagenozele cu afectare pulmonară, granulomatoza Wegener, sarcoidoza, limfangita carcinomatoasă, limfomul cu localizare pulmonară, pneumonia medicamentoasă, infarctul pulmonar, atelectazia pulmonară, vasculita Churg Strauss, pneumonia de hipersensibilizare, pneumonia cu eozinofile etc.

Prin urmare alegerea antibioticoterapiei inițiale este în majoritatea cazurilor „probabilistică", bazându-se în special pe prezența sau absența factorilor de risc și a criteriilor de gravitate.

Investigațiile paraclinice efectuate de rutină la pacienții spitalizați *pentru pneumonii comunitare:*

- Hemogramă completă;
- Probe biochimice pentru evaluarea funcției renale și hepatice, Ionogramă;
- Determinarea gazelor sanguine;
- Hemoculturi;
- Examen bacteriologic al sputei (frotiu, culturi);
- Examen al lichidului pleural: citologic, biochimic (proteine, glucoză, pH, LDH) și bacteriologic (frotiu, culturi pentru bacterii aerobe, anaerobe și BK);
- Radiografie pulmonară;
- Serologie HIV (între 15-45 de ani).

Alte investigații paraclinice:

Ele sunt recomandate numai la pacienții spitalizați pentru PC.

Hemograma completă poate oferi unele informații orientative.

- *Anemia* sugerează fie o infecție cu Mp (hemoliză datorată aglutininelor la rece), fie o boală cronică asociată cauzatoare de anemie, fie o pneumonie complicată.
- *Leucocitoza* (>10.000/mm^3) sugerează etiologia bacteriană a PC.
- *Leucopenia* (<3000/mm^3) şi *hiperleucocitoza* (>25.000/mm^3) sunt factori de prognostic nefavorabil.

Determinarea gazelor sanguine are valoare prognostică: hipoxemia ($pO_2 < 60$ mmHg) este un criteriu de spitalizare a bolnavului în servicii de ATI.

Radiografia pulmonară

La pacienții care au necesitat spitalizare pentru o PC, radiografia pulmonară (față şi profil) face parte din lista de investigații obligatorii. Aceste investigații evaluează severitatea, complicațiile şi patologiile asociate în vederea stabilirii conduitei terapeutice adecvate.

Cauzele rezultatelor radiologice fals negative în PC sunt: deshidratarea, neutrope- nia severă, examinarea precoce în primele 24 de ore de la debut, pneumocistoza. În deshidratarea şi neutropenia severă are loc o reducere a intensității reacției inflamatorii acute pulmonare. În 10-30% din cazurile de pneumocistoză nu apar modificări radiologice pulmonare.

Cauzele rezultatelor fals pozitive de PC sunt infiltratele pulmonare non-infecțioase (embolie pulmonară, insuficiență cardiacă globală, boli pulmonare cronice etc).

Tomografia computerizată pulmonară este mai sensibilă decât radiografia simplă în decelarea infiltratelor pulmonare. Ea este foarte utilă în diagnosticarea unor infiltrate interstițiale, empieme pleurale, cavități, adenopatii hilare sau afecțiuni pulmonare multifocale.

Diagnosticul diferențial radiologie al PC la imunocompetenți este prezentat în *tabelul 19*.

Tabelul 19.

Diagnosticul diferențial radiologie al PC la imunocompetenți.

Aspect radiologie	Etiologie
Opacitate focală	Pneumococ *Haemophilus influenzae* *Mycoplasma pneumoniae* *Legionella* *Chlamydia pneumoniae* *Staphylococcus aureus* BK

Infiltrat interstițial sau miliariform	Virusuri *Mycoplasma pneumoniae* BK Fungi patogeni
Adenopatii hilare + infiltrat interstițial sau segmentar	Virusul Ebstein-Barr Tularemia *Chlamydia psittaci* *Mycoplasma pneumoniae* BK Fungi patogeni
Cavități	Bacterii anaerobe BK Fungi patogeni Bacili gram negativi *Staphylococcus aureus*

Diagnostic etiologic

Diagnosticul etiologic al unei pneumonii este în general dificil. Confirmarea etiologiei unei pneumonii se bazează pe cel puțin unul din următoarele elemente:

- Izolarea unui agent patogen pentru pulmon în prelevate necontaminate cu floră saprofită: hemocultură, lichid pleural, aspirat transtraheal sau transtoracic, metastaze septice.
- Izolarea în spută a unui agent patogen pentru pulmon, care nu poate coloniza căile aeriene superioare sau inferioare în absența bolii: *Mycobacterium tuberculosis, Legionella,* fungi patogeni *(Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitis. Cryptococcus neoformans), Strongyloides,* virusuri gripale, virusul sincițial respirator, hantavirusuri, adenovirusuri, virusuri Coxsackie, *Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Mycoplasma pneumoniae și Chlamydia pneumoniae.* Ultimii doi agenți patogeni pot fi rareori izolați și de la adulți sănătoși.
- Teste serologice pozitive: evidențierea anticorpilor specifici de tip IgM sau creșterea de 4 ori a titrului de anticorpi specifici, între 2 determinări succesive, efectuate la interval de 10-14 zile.

Din păcate, etiologia rămâne necunoscută în 30-60% din pneumonii.

Examenul cito-bacteriologic al sputei expectorate

Recoltarea sputei trebuie să respecte următoarele reguli:

1. Se efectuează dimineața la trezire.
2. Este precedată de o toaletă a cavității bucale cu o soluție ușor dezinfectantă, urmată de o clătire abundentă cu ser fiziologic.

3. Se recoltează secrețiile rezultate după un efort de tuse. Expectorația poate fi indusă prin inhalarea de aerosoli hipertonici salini sau prin kineziterapie. Aceasta este foarte utilă pentru detectarea BK și a *Pneumocystis carinii* la bolnavii care nu expectorează spontan.

4. Atunci când se suspectează fungi patogeni sau BK se recomandă efectuarea a trei prelevări matinale.

5. Se efectuează înaintea oricărei terapii cu antibiotice sau după 48 de ore de la întreruperea acesteia.

Sputa trebuie rapid transportată la laborator și examinată în primele 2-5 ore după recoltare.

Interpretarea rezultatelor frotiurilor și culturilor trebuie efectuată de un medic de laborator cu experiență și în strânsă colaborare cu clinicianul. Este sugestivă pentru diagnosticul etiologic predominanța netă a unei bacterii cu potențial patogen (pneumococ, bacili gram negativi) atât pe frotiurile colorate gram cât și în culturi. Valoarea diagnostică este maximă atunci când rezultatele frotiurilor și culturilor sunt concordante, evidențiind predominanța aceleiași bacterii.

Un rezultat negativ la o cultură efectuată dintr-o spută care îndeplinește criteriile citologice poate exclude etiologia stafilococică și BGN a pneumoniei, dar nu poate înlătura etiologia pneumococică și *Haemophilus influenzae*.

Performanța examenului bacteriologic al sputei crește prin efectuarea culturilor cantitative sau semicantitative. Sunt semnificative pentru diagnosticul etiologic rezultatele cu peste 10^7 bacterii/ml pentru prelevările expuse riscului contaminării cu floră saprofită și peste 10^3 bacterii/ml pentru prelevările efectuate prin tehnici speciale.

Examenul bacteriologic al lichidului pleural

Se apreciază că 30-50% din PC se însoțesc de revărsat pleural.

Empiemul pleural este întâlnit numai în 1-2% din PC, mai ales în formele severe, care necesită spitalizare.

Spațiul pleural este în mod normal steril. Izolarea unei bacterii în revărsatul pleural care însoțește o PC confirmă etiologia pneumoniei. Bacteriile izolate din empiemele pleurale sunt BGN (25-50%), stafilococ auriu (10-40%), bacterii anaerobe (20- 75%) și pneumococ (5-15%).

În 5-20% din empiemele pleurale lichidul pleural este steril, iar în 20-70% din cazuri infecția este polimicrobiană.

Puncția pleurală (toracocenteza) se efectuează numai la pacienții spitalizați. În empiemul pleural apar următoarele modificări ale lichidului pleural: pH < 7,1, LDH > 1.000UI/l, număr de celule > 25.000/ml, cu predominanță de polinucleare,

glucoză < 60 mg/dl, acid lactic > 5 mmol/l, prezența de bacterii pe frotiurile Gram și/sau culturi.

Un pH al lichidului pleural sub 7,3 este un factor predictiv pentru o evoluție favorabilă sub antibioticoterapie, în timp ce un pH sub 7,1 anunță necesitatea drenajului pleural.

Hemocultura

Se recomandă recoltarea a 2 hemoculturi înaintea începerii antibioticoterapiei la toți pacienții spitalizați pentru PC.

Se apreciază că în 25-30% din PC hemoculturile sunt pozitive, permițând diagnosticul etiologic al pneumoniei.

Hemocultura pozitivă reprezintă un factor de prognostic nefavorabil pentru o PC.

Diagnosticul serologic

Diagnosticul serologic (diagnostic indirect) constă în evidențierea anticorpilor specifici unui agent patogen. El este foarte util pentru elucidarea etiologiei pneumoniilor produse de agenți patogeni care cresc greu pe mediile de cultură, fiind deci greu de izolat și identificat: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia pneumoniae și Chlamidia psittaci, Coxiella Burnetti* și virusuri cu tropism respirator.

Identificarea anticorpilor specifici de tip IgM semnifică infecție acută recentă.

Inconvenientele diagnosticului serologic sunt:

- Rezultate tardive, care nu permit o decizie terapeutică țintită.
- Există mai multe tipuri de teste serologice cu sensibilități și specificități diferite și rezultate nestandardizate.
- Există reacții pozitive încrucișate între mai mulți agenți patogeni.

În primoinfecția cu *Chlamydia pneumoniae* anticorpii de tip IgM apar după 3 săptămâni, iar cei de tip IgG după 8 săptămâni. Deci, absența anticorpilor în primele săptămâni după infecție nu exclude etiologia chlamydiană. În timpul reinfecțiilor titrul IgG anti-Cp crește rapid, în timp ce titrul IgM rămâne neschimbat.

Reacțiile serologice pentru *Legionella* sunt de obicei negative în timpul infecției acute. Unii autori admit că un titru de anticorpi >1/256 poate fi un criteriu pentru diagnosticul prezumtiv de legioneloză.

PARTICULARITĂȚI ALE PRINCIPALELOR PNEUMONII ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA CURENTĂ

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Deși incidența pneumococului în etiologia PC este în scădere, penumonia pneumococică reprezintă încă 40-50% din totalul pneumoniilor bacteriene.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii și purtătorii sănătoși de pneumococ. Portajul în populația generală variază între 5-25%, fiind mai mare la copii, în sezonul rece și după infecțiile virale ale căilor respiratorii superioare.

Pneumoniile pneumococice apar de obicei sporadic, afectând cu predilecție tinerii și adulții. Pneumococul ajunge în parenchimul pulmonar prin inhalare sau aspirare, contagiozitatea interumană fiind redusă.

Tabloul clinicoradiologic este cel al unei pneumonii lobare, fiind prototipul acestui tip de pneumonii. Sunt afectați cu predilecție lobii inferiori.

Evoluția este în majoritatea cazurilor favorabilă cu condiția instituirii precoce a unei antibioticoterapii corecte. Actualmente se apreciază că mortalitatea globală prin pneumonie pneumococică este sub 5%.

Factorii de prognostic nefavorabil pentru pneumonia pneumococică sunt: vârstele extreme; hemoculturile pozitive; afectarea mai multor lobi; leucopenia; splenectomia sau asplenia funcțională; prezența unei patologii asociate (BPOC, diabet zaharat, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă); implicarea serotipurilor 3 sau 8 de pneumococ; apariția unor complicații extrapulmonare.

Deseori bolnavii prezintă un herpes perioronazal extins.

Complicațiile sunt rar întâlnite și pot fi clasificate în:

- *complicații pleuropulmonare:* pleurezie serofibrinoasă (25-50% din cazuri), pleurezie purulentă (1-2% din cazuri), abces pulmonar, sindrom de detresă respiratorie acută a adutului (SDRA);
- *complicații extrapulmonare:* artrită, peritonită, meningită, pericardită, endocardită. La splenectomizați pot apare forme septicemice, fudroaiante, cu șoc, purpură necrotică extensivă, gangrenă a extremităților, CIVD. Splina are un rol esențial în fagocitarea pneumococilor încapsulați pătrunși în torentul circulator.

BRONHOPNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Incidența stafilococului auriu în cadrul pneumoniilor bacteriene este în creștere, variind între 2-10%. Ea este maximă în cursul epidemiilor de gripă.

Sunt afectate mai ales vârstele extreme, survenind de obicei ca suprainfecție bacte- riană după viroze respiratorii (gripă la bătrâni, rujeolă la copii). Deseori apare ca pneumonie nozocomială. Căile prin care stafilococul ajunge la parenchimul pulmonar sunt: aspirarea, inhalarea sau diseminarea hematogenă de la un focar aflat la distanță de pulmon.

Stafilococul determină de obicei un tablou de bronhopneumonie, survenită după un episod de infecție respiratorie virală. Debutul este brutal cu un sindrom infecțios sever (febră, frisoane repetate, alterarea marcată a stării generale), un sindrom respirator marcat (dispnee, cianoză, tuse cu expectorație mucopurulentă). Examenul obiectiv este sărac, putându-se evidenția multiple focare de condensare și/sau sindrom pleural.

Radiologic, există niște imagini sugestive pentru etiologia stafilococică:
- pneumatocele sau imagini buloase, cu sau fără nivel lichidian, cu perete fin, cu evoluție extensivă, care se pot rupe în pleură rezultând un piopneumxotorax. Ele apar mai ales la copii;
- opacități nodulare multiple cu tendință la abcedare (clarificare centrală), confluare și diseminare în mai mulți lobi pulmonari;
- empiem pulmonar sau piopneumotorax precoce.

În bronhopneumoniile stafilococice survenite prin diseminare hematogenă, focarele lobulare sunt multiple și diseminate bilateral în mai mulți lobi pulmonari.

Evoluția este severă chiar în pofida tratamentului antibiotic corect, mortalitatea fiind încă crescută. Complicațiile sunt frecvente, putând fi pleuropulmonare (empiem, piopneumotorax, abcese pulmonare multiple, SDRA) sau extrapulmonare (endocardite, pericardite, meningite, osteomielite, șoc septic).

PNEUMONIA CU KLEBSIELLA PNEUMONIAE *(BacilulFriedlander)*

K. pneumoniae (Kp) este un bacii gram negativ care poate fi găsit în flora saprofită căilor respiratorii superioare la 1-60% din populația generală, mai frecvent la bătrâni și la tarați.

Pneumonia cu Kp este de obicei nozocomială, afectând mai ales bolnavii gravi din secțiile de ATI, cei cu boli cardiorespiratorii cronice, diabet zaharat, ciroze hepatice sau imunodepresii. Kp ajunge în parenchimul pulmonar prin aspirarea secrețiilor nazofaringiene.

Tabloul clinic este cel al unei pneumonii pseudolobare severe, localizată cu predilecție la nivelul unui lob superior. Ea evoluează cu sindrom infecțios sever, spută gelatinoasă, hemoptoică, tendință la colaps și insuficiență respiratorie acută.

Radiologic se remarcă de obicei o opacitate confluentă intensă la nivelul unui câmp pulmonar superior, descrisă clasic cu fiind un «bloc negru pneumonie»; poate ocupa teritoriul mai multor segmente, cu sau fără limitare la un lob (deseori delimitarea este marcată prin bombarea scizurii interlobare); evoluează deseori către abcedare şi necroză (microclarităţi în interiorul opacităţii) şi se însoţeşte frecvent de empiem pleural.

Evoluţia este de obicei severă, uneori fulminantă, cu mortalitate ridicată (25-50%).

Complicaţiile sunt frecvente putând fi pleuropulmonare (abcese, empieme, SDRA) cât şi extrapulmonare (şoc endotoxinic).

PNEUMONIA CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE *(BacilulPfeiffer)*

Haemophilus influenzae (Hi) este un cocobacil gram negativ, deseori capsulat, capsula fiind principalul factor de virulenţă. Există 6 serotipuri în funcţie de antigenele capsulare. Serotipul b determină infecţii invazive şi severe.

Se apreciază că 75% din copii şi 35% din adulţi au în flora saprofită faringiană tulpini necapsulate de Hi. La bolnavii cu BPOC s-a izolat Hi chiar din secreţiile bronşice.

Tabloul clinicoradiologic la copiii mici şi bătrâni este cel al unei bronhopneumonii severe, cu afectare predominantă a lobilor inferiori, cu evoluţie spre necroză, abcedare, empiem şi diseminare hematogenă. La adulţi, tabloul clinicoradiologic este asemănător pneumoniei pneumococice.

PNEUMONII CU ALŢI BACILI GRAM NEGATIVI

(Pseudomonas aeruginosa, Serratia sp, Proteus sp, E. coli, Acinetobacter)

Ele sunt aproape exclusiv pneumonii nozocomiale, survenind la bolnavii gravi din secţiile ATI (intubaţi, traheostomizaţi, trataţi cu multiple antibiotice). La aceşti pacienţi apare o colonizare intensă a orofaringelui cu bacili gram negativi, de unde sunt uşor aspiraţi.

Pneumoniile cu aceşti bacili gram negativi îmbracă aspectul clinicoradiologic al unor bronhopneumonii severe, cu tendinţă la abcedare şi necroză, letalitatea fiind foarte mare.

PNEUMONIA CU MORAXELLA CATARRHALIS

M. catarrhalis este un diplococ gram negativ, aerob, aparţinând deseori florei saprofite nazale a omului. El este frecvent implicat în infecţiile bronhopulmonare ale bolnavilor cu BPOC, precum şi în sinuzitele şi otitele copilului. Se apreciază că 80-95% din tulpinile de *M. catarrhalis* sunt secretoare de betalactamaze.

PNEUMONIA CU LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Legionella pneumophiia (Lp) este un bacii gram negativ mic, cu dezvoltare facultativ intracelulară, având ca habitat natural apa dulce şi pământul umed. Principala sursă de infecţie este reprezentată de instalaţiile de aer condiţionat sau apă potabilă. Calea de transmitere este aerodigestivă, contagiunea interumană fiind redusă.

Boala apare sporadic sau în mici focare epidemice (spitale, hoteluri), de obicei în sezonul cald. Sunt afectaţi mai ales bătrânii, alcoolicii, fumătorii, bronşiticii cronici şi imunodeprimaţii non-HIV.

Clinic, infecţia cu Lp poate îmbrăca diferite forme clinice: forme asimptomatice; febra de Pontiac (sindrom pseudogripal fără pneumonie); boala legionarilor.

În *boala legionarilor*, după o incubaţie de 2-10 zile debutul este de tip pseudogripal (febră, frisoane, cefalee, fără rinofaringită). În perioada de stare tabloul clinic este compus din: febră discordantă cu pulsul, alterarea stării generale, tuse iniţial seacă, apoi cu expectoraţie minimă mucoasă. Deseori evoluţia este severă cu insuficienţă respiratorie acută şi SDRA (dispnee şi cianoză marcate). În 25-75% din cazuri apar manifestări extrapulmonare care pot fi evocatoare pentru diagnostic: digestive (diaree, greaţă, vărsături); neurologice (confuzie, obnubilare, comă); renale (proteinu- rie, insuficienţă renală acută); hepatice (citoliză hepatică moderată + icter); musculare (mialgii, mioliză).

Radiologie, se remarcă un aspect de pneumonie lobară, nesistematizată, care se extinde la alţi lobi (deseori bilateral). Reacţia pleurală este deobicei prezentă.

Biologic şi biochimic se observă leucocitoză moderată cu limfopenie; valori crescute ale: ALAT, CPK, uree, creatinină; hiponatremie; hipofosfatemie; hematurie; proteinurie.

Evoluţia este severă în absenţa tratamentului, cu mortalitate cuprinsă între 15-25%. Aceasta creşte mult în cazul pneumoniilor nozocomiale cu Lp. Convalescenţa este lungă, putând apare recăderi după oprirea tratamentului. Complicaţiile sunt

frecvente, putând fi pulmonare (empiem, abces) sau extrapulmonare (insuficiență renală acută, șoc, CIVD, comă).

PNEUMONIA CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE *(AgentulEaton)*

Mycoplasma pneumoniae (Mp) este un microorganism aflat la granița dintre bacterii și virusuri, lipsit de perete rigid, cu afinitate crescută pentru mucoasa respiratorie unde produce leziuni distructive.

Pneumoniile cu Mp reprezintă peste 50% din pneumoniile interstițiale și până la 20% din totalul pneumoniilor. Mp determină frecvent infecții ale căilor respiratorii superioare (rinofaringită, sinuzite, timpanite buloase) și mai rar pneumonii. Ea afectează cu predilecție copiii după vârsta de 5 ani, adolescenții și tinerii. Infecția cu Mp survine în mici focare epidemice în colectivitățile de copii și tineri, mai ales în sezonul rece. Calea de transmitere este aerogenă, dar contagiozitatea este redusă.

Din punct de vedere clinicoradiologic, pneumonia cu Mp este prototipul pneumoniilor interstițiale, deși deseori ea evoluează către o pneumonie alveolo-interstițială (mixtă). Particularitățile clinice ale pneumoniei cu Mp sunt: incubație cuprinsă între 1-5 săptămâni; prezența timpanitei buloase și hemoragice poate sugera etiologia Mp; prezența manifestărilor extrapulmonare mediate imunologic (depunere de complexe antigen-anticorp, fenomene autoimune).

Radiologic se remarcă infiltrate reticulo-nodulare, hiliobazale, uni sau bilaterale. Rareori apar opacități lobare, segmentare sau revărsat pleural.

Biologic se constată: leucocitoză cu neutrofilie în 50% din cazuri; VSH mult crescută; prezența aglutininelor la rece în 50-70% din cazuri, care este evocatoare pentru diagnostic la un titru mai mare de 1/64; reacții fals pozitive pentru sifilis.

Evoluția este benignă și autolimitantă, dar vindecarea spontană se produce lent, în 2-4 săptămâni. Antibioticoterapia grăbește vindecarea. Convalescența este lungă.

PNEUMONII CU CHLAMYDII

Chlamydiile sunt microorganisme aflate la granița dintre bacterii și virusuri, care posedă perete propriu și care sunt întotdeauna „parazite" intracelulare. Ele sunt împărțite în 3 specii distincte: *C. trachomatis* care determină trahomul și unele boli venerice (limfogranulomatoza veneriană Nicolas Favre, uretrite, rectite); *C. psittaci* și *Ch. pneumoniae* care produc pneumonii interstițiale și infecții de căi respiratorii.

C. psittaci are rezervor aviar reprezentat de: păsări exotice (papagali, canari) şi păsări domestice (raţe, curcani, porumbei, găini). Păsările fac forme uşoare de boală (anorexie, diaree) şi elimină chlamydii prin pene şi fecale. Omul se infectează accidental prin inhalarea de praf provenit din penele păsărilor bolnave sau aer contaminat cu resturi de fecale aviare.

Boala are caracter profesional, afectând persoanele care vin în contact cu păsări. Boala transmisă de papagali se numeşte *psittacoză*, iar cea transmisă de alte păsări se cheamă *ornitoză*. Transmiterea interumană este excepţională.

C. psittaci determină un tablou clinic de pneumonie ineterstiţială cu următoarele particularităţi: incubaţie cuprinsă între 1-2 săptămâni; debut pseudogripal cu cefalee intensă, care mimează o meningită; mialgii intense în centuri; angină; manifestări extrapulmonare prin diseminare sanguină şi vasculită multiviscerală; splenomegalie.

C. pneumoniae (Twar) are rezervor uman şi transmitere interumană pe cale aeriană. Ea determină frecvent infecţii ale căilor respiratorii superioare sau inferioare şi mai rar pneumonii interstiţiale însoţite de angină şi cu evoluţie trenantă.

Radiologie, iniţial apare un aspect de pneumonie interstiţială, iar după o săptămână pot apare una sau mai multe opacităţi sistematizate, cu aspect de „geam mat" care afectează de obicei lobii mijlocii. Aspectul radiologie sugerează o pneumonie mixtă, alveolo-interstiţială.

Biologic se constată deseori o creştere a titrului ALAT.

Evoluţia este de obicei trenantă, cu convalescenţă prelungită. Există forme uşoare pseudogripale şi forme severe pseudotifoidice, care netratate au o mortalitate ridicată.

Complicaţiile pot fi pulmonare (insuficienţă respiratorie acută) şi extrapulmonare prin diseminare sanguină (pericardite, miocardite, meningite, encefalite, poliradiculonevrite, hepatonefrite).

PNEUMONIA CU COXIELLA BURNETTI *(Febra Q)*

Coxiella Burnetti (Cb) este ataşată familiei Rickettsiilor, care sunt nişte microorganisme aflate la graniţa dintre bacterii şi virusuri, parazite intracelulare, transmise la om prin înţepăturile unor artropode. Rickettsiile produc boli febrile cu afectare vasculară, stare tifică şi exantem. Cb se deosebeşte de rickettsii prin următoarele caractere: este rareori transmisă prin intermediul artropodelor; este foarte rezistentă în mediul exterior; reacţia Weil Felix este negativă.

Sursa de infecţie este reprezentată de bovine, ovine, caprine sau rozătoare. Acestea fac boli uşoare, uneori asimptomatice, soldate cu avort sau sterilitate. Omul se infectează accidental pe cale aeriană (aer sau praf contaminat), digestivă (lapte contaminat) sau cutaneomucoasă (contact direct cu animalul bolnav).

Boala are caracter profesional, afectând mai ales agricultorii, veterinarii, zootehniştii, îngrijitorii de animale şi este mai frecventă în mediu rural. Clinic, Cb produce un tablou de pneumonie interstiţială cu următoarele particularităţi: incubaţie cuprinsă între 10-20 zile; debut pseudogripal cu febră, cefalee, mialgii şi artralgii intense; sindrom respirator discret (tuse seacă); evoluţie trenantă; hepatosplenomegalie.

Radiologie se constată un aspect de pneumonie interstiţială pe fondul unui aspect de "geam mat" al întregului parenchim. Uneori apar opacităţi sistematizate "vătoase" sau reacţii pleurale

Biologic se observă deseori o creştere a titrului ALAT.

Evoluţia este spontan favorabilă în 8-15 zile, antibioticele grăbind vindecarea. Uneori infecţia capătă o evoluţie trenantă manifestată fie prin hepatită cronică granu- lomatoasă, fie prin endocardită subacută cu hemoculturi negative şi cu vegetaţii mici. Prognosticul endocarditei depinde de precocitatea diagnosticului şi tratamentului.

Complicaţiile sunt rare, fiind reprezentate de meningite, encefalite, pericardite sau miocardite.

PNEUMONIILE VIRALE

Ca frecvenţă, virusurile reprezintă a doua cauză de pneumonie interstiţială după *M. pneumoniae*, dar trec pe primul loc în cursul epidemiilor de gripă.

Virusurile cele mai frecvent implicate sunt:

- La sugar şi copil: virusul sinciţial respirator; adenovirusuri (tip 7); virusuri paragripale (tip 3); virusuri gripale; virusul rujeolic.
- La adultul imunocompetent: virusuri gripale.
- La bătrâni: virusuri gripale şi paragripale; virusul sinciţial respirator.
- La pacienţii cu imunodepresie celulară: virusul citomegalic, virusurile herpes simplex şi virusul varicelozosterian.

Virusurile ajung la pulmon prin propagarea lor din căile respiratorii superioare către bronhiole (bronşiolită) şi către interstiţiul pulmonar şi alveole. Rareori, la imunodeprimaţi virusurile ajung la pulmon pe cale hematogenă.

Virusurile produc un tablou clinicoradiologic de pneumonie interstiţială cu evoluţie de obicei favorabilă, cu excepţia sugarilor, bătrânilor, imunodeprimaţilor.

Aceştia fac de obicei forme severe, bronhopneumonice, cu insuficienţă respiratorie acută.

Astfel, virusurile gripale pot provoca la vârstele extreme, gravide şi la bolnavii cu BPCO o formă severă de bronhopneumonie edematoasă şi hemoragică cu insuficienţă respiratorie acută severă. Virusul sinciţial respirator, virusul paragripal 3 şi adenovirusul 7 pot determina la sugari bronşiolite capilare sufocante (catar sufocant). Virusul rujeolic determină la copiii imunodeprimaţi o formă severă de bronhopneumonie cu celule gigante.

Orice pneumonie virală se poate suprainfecta bacterian cu stafilococ, pneumococ sau *H. Influenzae,* mai ales la vârstele extreme şi la pacienţii cu boli cardiorespiratorii cronice.

CRITERII DE SPITALIZARE ÎN PNEMONIILE COMUNITARE

În unele cazuri de pneumonii comunitare pacienţii pot fi trataţi la domiciliu. Aceştea sunt bolnavii tineri (sub vârsta de 60 de ani), fără comorbidităţi, cu evoluţie uşoară a pneumoniei.

Criteriile de spitalizare a pacienţilor cu PC

· Vîrsta peste 60 ani
· Comorbidităţile importante (BPCO, bronşiectazii, DZ, ICC, boli renale cronice şi IRC, neoplazii, etilism cronic, narcomanie, boli cerebrovasculare, boli hepatice cronice, deficit ponderal marcat, stările cu imunitate compromisă)
· Ineficienţa ABT iniţiate la domiciliu
· Imposibilitatea îngrijirii la domiciliu şi îndeplinirii tuturor prescripţiilor medicale la domiciliu
· Prezenţa cel puţin a unui criteriu de spitalizare în SATI

Criteriile de spitalizare în SATI a pacienţilor cu PC

· Manifestări neurologice (stare confuză, delir)
· Tahipnee (FR>30/minut)
· Necesitatea ventilaţiei asistate
· Hipotensiune: TAs<90 *mm Hg* şi/sau TAd≤60 *mm Hg*, sau prăbuşirea TA cu peste 40 *mm Hg* fără o altă cauză cunoscută
· Tahicardia excesivă: FCC >125/minut, sau neadecvată febrei
· Hiperpirexia (temperatura corporală >39°C) sau hipotermia (temperature corporală <36°C)
· Afectarea pulmonară întinsă, multilobară (bilaterală sau mai mult decît a unui lob)
· Extinderea radiologică a opacităţii cu peste 50% în 48 ore (pneumonia progresivă)
· Hiperleucocitoza (peste 25 mii/*ml*) sau leucopenia (sub 4 mii/*ml*)
-Debitul urinar sub 20 *ml*/oră

Notă: pacienții care prezintă cel puțin 2 din criteriile susnumite, trebuie spitalizați în serviciul de terapie intensivă.

TRATAMENT

ANTIBIOTICOTERAPIA DE PRIMĂ INTENȚIE ÎN PC

Tratamentul antibiotic precoce este esențial, deoarece orice întârziere a acestuia conduce la creșterea mortalității prin PC. Se apreciază că o antibioticoterapie adecvată, instituită în primele 8 ore după spitalizare condiționează prognosticul unei PC.

În PC antibioticoterapia de primă intenție este „empirică", fiind instituită pe criterii de probabilitate, fără a aștepta rezultatele examenelor bacteriologice, pentru a nu întârzia debutul tratamentului antibiotic.

Antibioticoterapia inițială în PC rămâne empirică din următoarele cauze:

- etiologia PC rămâne necunoscută în 30-50% din cazuri (nu există criterii clinico-radiologice predictive pentru o anumită etiologie);
- în 30% din PC, tabloul clinico-radiologic nu poate diferenția o pneumonie alveolară de una interstițială;
- nu există un antibiotic care să acopere tot spectrul etiologic al PC;
- examenul bacteriologic al sputei oferă rezultate tardive și deseori neconcludente.

Factorii de care să se țină seama în alegerea antibioticoterapiei empirice:

- Vârsta
- Factori de risc (patologii asociate)
- Factori de gravitate
- Epidemiologia bacteriană locală:
  - Frecvența principalilor agenți etiologici în PC
  - Sensibilitatea pneumococului la antibiotice
- Tabloul clinico-radiologic + rezultatul examenului microscopic direct al sputei (Gram)
- Toleranță, efecte adverse, toxicitate, sensibilizare la unele antibiotice
- Interacțiuni medicamentoase
- Condițiile economice locale.

Stabilirea regimului terapeutic antimicrobian empiric se bazează pe:

· locul de contractare a pneumoniei;
· factorii de teren ai gazdei: vîrsta și comorbiditățile;
· gravitatea bolii.

Selectarea antibioterapiei empirice

· ***La pacienții cu PC ușoare :***
- inițiați ABT cu antibiotice perorale;
- ca preparate de linia I se recomandă a fi utilizate macrolidicele sau amoxicilina;
- preparate de alternativă vor fi AMO/AC, cefuroxim axetil.

· ***La pacienții cu PC de gravitate medie :***
- antibioticul se indică din start în forma parenterală;
- după 3-4 zile de tratament, după stabilizarea stării pacientului și în lipsa tulburărilor de absorbție gastrointestinală este posibilă trecerea la aplicarea enterală (tratamentul în trepte);
- ca preparate de linia I se recomandă un betalactam (AMO/AC sau CS II-III) în asociere cu un macrolid;
- preparate de alternativă vor fi CS III asociate cu macrolid sau fluorochinolone din primele generații (ciprofloxacina, ofloxacina); fluorochinolonele respiratorii (levofloxacina, moxifloxacina).

· ***La pacienții cu PC severă***
- antibioticul se indică din start în forma parenterală;
- după 3-4 zile de tratament, după stabilizarea stării pacientului și în lipsa tulburărilor de absorbție gastrointestinală este posibilă trecerea la aplicarea enterală (tratamentul în trepte);
- medicamentele de elecție vor fi CS III–IV (cefotaxim, ceftriaxon, cefepim, etc) combinate cu macrolidice (eritromicina, claritromicina, spiramicina) sau fluorochinolone din primele generații (ciprofloxacina, ofloxacina) administrate parenteral;
- medicamente de alternativă sunt fluorochinolonele respiratorii (levofloxacina, moxifloxacina) parenterale combinate cu CS III–IV; carbapenemii în asociere cu macrolidice.

Tabelul 20.
Antibioterapia PC în funcție de severitatea bolii.

Grupul	**Agenții cauzali mai frecvenți**	**Antibacteriene de elecție**	**Antibacteriene de alternativă**
PC ușoară	*S.pneumoniae* *M.pneumoniae* *C.pneumoniae* *H.influenzae*	***per os*** Macrolidice, ***sau*** Amoxicilina	***per os*** AMO/AC, ***sau*** CS II (cefuroxim axetil)
PC de	*S.pneumoniae*	AMO/AC (*i/v*)	***i/v***

gravitate medie	*C.pneumoniae* *H.influenzae* BGN	*asociat cu* macrolidic (*i/v, per os*) ***sau*** CS II-III (*i/v*) *asociat cu* macrolidic (*i/v, per os*)	CS III + macrolid, ***sau*** CS III + fluorochinolon (ciprofloxacina, ofloxacina), ***sau*** Fluorochinolone respiratorii
PC severă	*S.pneumoniae* *Legionella spp.* *S.aureus* BGN	***i/v*** CS III + macrolid; ***sau*** CS III + fluorochinolon (ciprofloxacina, ofloxacina)	***i/v*** CS III-IV + fluorochinolone respiratorii, ***sau*** Carbapenem *asociat cu* macrolidic

Notă:

· în cazul inițierii ABT parenteral este posibilă terapia în trepte (caseta 19)

· cînd se va suspecta PC prin *P.aeruginosa* (pacienții cu bronșiectazii, malnutriție, sub corticoterapie, pacienții care au urmat tratament antibacterian mai mult de 7 zile ultimele 2-4 săptămîni) se va recomanda:

- betalactame antipiocianice (ceftazidim, cefepim, cefoperazonă/sulbactam, ticarcilină/clavulanat, piperacilină/tazobactam) ***sau***
- carbapenemi în combinație cu macrolidice sau aminoglicozide de generația II-III ***sau***
- ciprofloxacina în combinație cu aminoglicozidele de generația II-III ***sau***
- ciprofloxacina în combinație cu betalactamele antipiocianice.

Tabelul 21.
Antibioterapia de alternativă la etapa de ambulator.

Antibioterapia inițială	Antibacteriene de alternativă	Comentarii
Amoxicilină	Macrolidice, ***sau*** Doxiciclină	Posibilă prezența microflorei atipice (*C.pneumoniae*,

		M.pneumoniae)
AMO/AC Cefuroxim axetil	Macrolidice, *sau* Doxiciclină	Posibilă prezența microflorei atipice (*C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*)
Macrolidice	Amoxicilină, *sau* AMO/AC	Ineficiența macrolidicelor se explică prin prezența pneumococilor rezistenți sau a BGN

Tabelul 22.
Antibioticoterapia în dependență de agentul etiologic.

Agent microbian	Antibiotic de primă alegere	Antibiotic de rezervă	Observații
S. aureus sensibil la meticilină	Nafcilină/oxacilină rifampicină sau gentamicină	Cefazolină, cefuroxim, Vancomicină, clindamicină, fluorochinolone**	> 90% din tulpini sunt producătoare de beta- lactamază Sensibilitatea la meticilină este prezentă la > 90% din tulpinile comunitare și 60-70% din cele nozocomiale
S aureus rezistent la meticilină	Vancomicin ± rifampicină sau gentamicină	Necesită testare *in vitro* Linezolid	
Enterobacteriaceae (Coliformi: E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, etc)	Cefalosporine de generație 2 sau 3 ± aminoglicozide Carbapenem*	Aztreonam, imipenem, beta-lactamine + inhibitori de beta-actamază Fluorochinolone**	Sunt necesare teste de sensibilitate *in vitro*

P. aeruginosa	Aminoglicozide + betalactamine antipseudomonas: ticarcilină, piperacilină, mezlocilină, ceftazidim, cefepim, cefoperazonă, Ciprofloxacin + betalactamine antipseudomonas	Aminoglicozide + aztreonam imipenem sau ciprofloxacin	Sunt necesare teste de sensibilitate *in vitro*
Legionella	Fluoroquinolone" Azitromicină	Macrolide* Doxicilină	Fluoroquinolonele sunt superioare eritromicinei pe modele animale. Doza inițială de eritromicină: 4 g/zi i.v.; p.o.după ameliorare (2 g/zi) până la 2-3 săp-tămâni
Mycoplasma pneumoniae	Doxicilină Macrolide*	Fluorochinolone**	Durata tratamentului 1-2 săptămâni
Chlamydia pneumoniae	Doxicilină Macrolide*	Fluorochinolone**	Durata tratamentului 2 săptămâni
Chlamydia psittaci	Doxicilină	Eritromicină, Cloramfenicol	
Nocardia	Sulfonamide TMP-SMX Sulfonamide ± minociclină sau amikacină	Imipenem ± amikacin Doxiciclină sau minociclină	
Coxiella Burnetti (febra Q)	Tetraciclină	Cloramfenicol	

Virus gripal	Amantadină, rimantadină zanamivir sau oseltamivir		Terapia trebuie începută în primele 48 de ore de la debut Oseltamivirul și zanamivirul sunt eficiente pe virusul gripal A și B
Hantavirus	Terapie de susținere		Ribavirina (33 mg/kg i.v., apoi 16 mg/kg la 6 ore timp de 4 zile, apoi 8 mg/kg la 8 ore timp de 3 zile), în curs de evaluare
Citomegalovirus	Ganciclovir + IVIG sau globulină hiper- imună antiCMV	Foscarnet Cidofovir	
• Macrolide: eritromicină, claritromicină, azitromicină; pentru H.influenzae: azitromicină sau claritromicină. ** Fluoroquinolone: Levofloxacin, moxifloxacin sau gatifloxacin arată eficiență crescută față de S. pneumoniae și agenții chimici. *** Carbapenemi: imipenem, meropenem și ertapenem. TMP-SMX • trimetoprim-sulfametaxazol (Clotrimazot). IVIG - Imunoglobuline IV.			

Dozajul pentru principalele antibiotice utilizate în PC este prezentată în *tabelul 23*.

Tabelul 23.

Posologia pentru principalele antibiotice utilizate în PC

DCI	Denumiri comerciale	Doza/zi la adult	Doza pe kg/zi la copil	Nr. prize /zi
Aminopeniciline Amoxicilina	Amoxicilină, Amoxil, Ospamox	3 g	50-100 mg	2-3

Aminopeniciline + acid clavulanic · Amoxicilină + clavulanat · Ampicilină + sulbactam	Augmentin Unasyn	1,5-3 g 1-3 g	40-50 mg 25-50 mg	3 2-3
Cefalosporine gen. III inject: · Ceftriaxonă · Cefotaxim · Ceftazidim	Rocephine Cefotaxim, Claforan Fortum, Kefadim	1 g 2-3 g 3g	50 mg 50 mg 50 mg	1 3-4 3
Macrolide · Eritromicină · Claritromicin · Azitromicină	Eritromicină propionil Klacid, Klacid SR, Fromilid Lekoklar Zithromax, Sumamed	1-3 g/zi 0,5-1 g 0,25-0,5 g	30 mg 15 mg (după 3 ani)	3 2 1
Sinergistine • Pristinamicin	Piostacine*	2-4 g	50 mg	2-3

Cicline • Tetraciclină • Doxiciclină	Tetraciclină Doxicilina, Vibramicina	2g 200 mg	Contraindicate sub vârsta de 8 ani	4 1
Fluorochinolone • Ciprofloxacin • Sparfloxacina • Levofloxacin • Trovafloxacin • Moxifloxacin • Lomefloxacin • Gatifloxacină • Ofloxacina	Ciprofloxacin, Ciprinol Zagam* Tavanic Trovan* Avelox Lomaday Gatifloxacin* Oflocet	1-1,5 g 400 mg 0,5-1 g 0,2-0,3 g 400 mg 400 mg 400 mg 400 mg	Contraindicate sub vârsta de 15 ani	2 1 1-2 1-2 1 1 1 1-2

Telithromicină	Ketek*	800 mg	Contraindicată sub vârsta de 12 ani	1
* *Nu sunt înregistrate în România*				

Durata antibioticoterapiei în PC variază în funcție de agentul patogen, răspunsul la tratament, prezența patologiilor asociate sau a complicațiilor.

Pneumoniile bacteriene inclusiv cea pneumococică trebuie tratate încă cel puțin 72 de ore după dispariția febrei.

În pneumonia cu *Chlamydia pneumoniae* s-au citat recăderi atunci când tratamentul cu eritromicină este mai scurt de 3 săptămâni sau cel cu tetraciclină mai scurt de 2 săptămâni. Pornind de la aceste observații, *American ThoracicSocietya* recomandă prelungirea antibioticoterapiei cel puțin 2 săptămâni pentru pneumonia cu *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila* și la imunodeprimați.

Azitromicina poate fi utilizată pe perioade mai scurte deoarece are timp de înjumătățireire lung.

S-a demonstrat că înlocuirea căii de administrare injectabile cu cea orală reduce costurile îngrijirii PC. Aceasta este recomandată atunci când după 3 zile evoluția clinică este favorabilă, iar pacientul este stabil hemodinamic și poate înghiți medicamente.

EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TERAPIA ANTIBIOTICĂ

Criteriile eficacității antibioterapiei:

· Temperatura corpului < 37,5° C
· Lipsa sindromului de impregnare infecțioasă
· Lipsa insuficienței respiratorii (frecvența respirației sub 20 pe minut)
· Lipsa sputei mucopurulente
· Normalizarea sau dinamica pozitivă a formulei leucocitare
· Lipsa dinamicii negative radiologic

Cauzele ineficacității antibioterapiei:

· Dozaj și administrare incorectă
· Antibiorezistența microbiană

· Obstrucție locală a bronhiei de drenaj (cancer, strictură inflamatorie, adenom, dop de secret mucopurulent)
· Bronşiectazii
· Fibroză chistică
· Abcedare
· Aspirație recidivantă (cancer esofagian, achalazie a esofagului)
· Activare a infecției tuberculoase

Durata terapiei antibacteriene. Tratamentul antimicrobian continuă încă 5 zile după normalizarea temperaturii.

Tratamentul antimicrobian în trepte. Tratamentul antimicrobian în trepte prevede aplicarea antibioticului inițial în forma parenterală cu trecerea cît mai curînd posibilă (în funcție de starea bolnavului) la aplicarea enterală (de regulă peroral). Trecerea de la calea parenterală la cea enterală de administrare a antibioticului se face după stabilizarea stării pacientului:

- temperatura corporală normală (sau <37,5°C) la 2 măsurări consecutive la interval de 8 ore;
- micșorarea dispneei;
- lipsa dereglărilor de conștiență;
- tuse mai puțin intensivă, reducerea expectorației;
- dinamica pozitivă a altor simptome ale bolii;
- lipsa tulburărilor de absorbție gastrointestinală;
- acordul pacientului pentru trecerea la aplicare perorală a antibioticului.

· Trecere la calea enterală este optimală cu folosirea consecutivă a diferitor forme medicamentoase ale aceluiași antibiotic: AMO/AC, claritromicina, azitromicina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, cefuroxim – cefuroxim axetil, eritromicina, spiramicina, ampicilina/sulbactam – sultamicilina.
· Trecere la calea enterală este posibilă și cu folosirea antibioticelor diferite, dar care au proprietăți microbiologice similare – ex. ampicilina – amoxicilina.
· În PCS provocată de stafilococ sau de enterobacterii Gram-negative durata ABT recomandată este de la 14 la 21 zile;
· Pneumonia prin legionelă necesită antibioterapie timp de 21 zile minim
· PC clamidiale sau prin micoplasme necesită antibioterapie timp de 14 zile minim

Notă:

· Persistența unor semne unice clinice (tusea seacă sau raluri uscate), de laborator sau radiologice ale PC nu constituie un indiciu absolut pentru continuarea ABT sau

modificarea ei – în marea majoritate a cazurilor aceste semne se rezolvă de la sine sau sub tratament simptomatic.

· Persistența îndelungată a subfebrilității nu este un semn de infecție bacteriană, dar mai probabil o manifestare a asteniei postinfecțioase.

· Dinamica semnelor radiologice este mai lentă, comparativ cu tabloul clinic, astfel că persistența schimbărilor la radiografia de control nu este un criteriu de apreciere a duratei ABT.

· Persistența semnelor clinice, radiologice, biologice în asociere cu febra mărturisește evoluția trenantă a pneumoniei, care cel mai adesea este cauzată de ABT inadecvată sau de adresarea tardivă a pacientului.

Tratamentul simptomatic al pacientului cu PC

Tratamentul nemedicamentos:

· Regimul la pat se va respecta pentru toată perioada febrilă. Se va încuraja schimbarea frecventă a poziției corpului (întoarcerea de pe o parte pe cealaltă, semişezînd) pentru a facilita respirația şi expectorarea sputei.

· Consumarea fluidelor este orientată spre corecția stării de dehidratare şi menținerea unui debit urinar adecvat (peste 1,5 l/24 ore).

· Regimul alimentar restrîns al primelor 1-2 zile din pneumonie (sucuri, compoturi, ceaiuri, fructe) treptat se extinde pe contul alimentelor cu conținut bogat de vitamine, uşor asimilabile şi cu potențial alergizant redus, limitînd condimentele şi produsele iritante.

· Băuturile alcoolice şi fumatul sunt categoric interzise.

Tratamentul medicamentos:

· Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt indicate în cazurile asociate de junghi toracic, de hiperpirexie.

· Mucoliticele şi bronhodilatatoarele se vor indica pentru a asigura permeabilitatea căilor respiratorii.

· Antitusivele se administrează doar în cazurile cu tuse frecventă, extenuantă (mai ales în orele nocturne).

· Oxigenoterapia este indicată în cazurile cu insuficiență respiratorie; numai în cazuri excepționale apare necesitatea intubării traheale cu ventilație asistată.

· În şocul infecțios-toxic se fac infuzii cu soluții macromoleculare şi dopamină; cazurile cu anemie severă vor necesita hemotransfuzii.

· În pneumonia stafilococică se recomandă imunoglobuline antistafilococice sau ser hiperimun

Criterii de externare

· Temperatura corpului < 37,2° C
· Lipsa sindromului de impregnare infecțioasă (lipsa manifestărilor digestive și neurologice)
· Lipsa insuficienței respiratorii (frecvența respirației sub 20 pe minut)
· Stabilitate hemodinamică (normotensiune, lipsa tahicardiei)
· Lipsa sputei mucopurulente
· Dinamică pozitivă a semnelor fizice de consolidare pulmonare 29
· Numărul de leucocite în sînge < 10 x 109/l, neutrofile < 80%, formele tinere <6%
· Lipsa dinamicii negative radiologic

Evaluarea răspunsului la tratament trebuie să țină seama de următoarele elemente: evoluția clinică și radiologică, severitatea bolii, factorii de teren și agentul patogen.

De obicei o PC tratată corect cu antibiotice evoluează către: defervescență termică în 2-4 zile; diminuarea leucocitozei în 4 zile; rezoluția imaginii radiologice până în ziua 30, ea putând fi mai lentă după vârsta de 50 de ani (până la 13 săptămâni). în 20-30% din cazuri, ralurile pot persista până în ziua a 7-a.

În *pneumonia pneumococică:*

- febra dispare în medie după 2,5 zile de la debutul terapiei. La vârstnici și la cei cu bacteriemii pneumococice febra se remite dup 6-7 zile;
- hemoculturile se negativează după 2 zile;
- examenul bacteriologic al sputei se negativează după 24-48 de ore;
- rezoluția radiologică depinde de factorii de teren și de severitatea pneumoniei. La tinerii anterior sănătoși modificările radiologice dispar în medie după 3 săptămâni. La vârstnici, la cei cu patologii asociate (alcoolism, BPOC) și la cei cu pneumonii extinse acest interval ajunge la 13 săptămâni în peste 50% din cazuri.

În *pneumonia cu Legionella:*

- febra dispare în medie după 5 zile;
- modificările radiologice dispar în medie după 11 săptămâni.

În *pneumonia cu Mycopiasma pneumoniae:*

- febra se remite în medie după 1-2 zile;
- modificările radiologice dipar în medie după 1-2 săptămâni.

În *pneumonia cu Haemophyius infiuenzae* febra dispare în 2-4 zile.

În *pneumonia cu Pneumocystis carinii:*

- febra se remite după 6 zile;
- modificările radiologice dispar după 5-8 săptămâni.

Atunci când febra şi simptomatologia respiratorie persistă mai mult de 3-5 zile după iniţierea terapiei antibiotice se consideră că pacientul nu răspunde favorabil la terapia iniţială.

Cauzele acestui răspuns nefavorabil sunt multiple şi pot fi sistematizate astfel:

Diagnostic incorect de PC. În acest caz medicul trebuie să se gândească la o afectare pulmonară non-infecţioasă: insuficienţă cardiacă congestivă, embolie pulmonară, atelectazie, sarcoidoză, neoplasm bronhopulmonar, pneumonie de iradiere, pneumonie postmedicamentoasă, vasculită, sindrom de detresă respiratorie acută, boli inflamatorii pulmonare.

Diagnostic corect de PC. în acest caz medicul trebuie să caute cauza insuccesului fie în factorii de teren, fie în antibiotic, fie în agentul patogen.

Unii agenţi patogeni nu răspund la antibioticoterapia antibacteriană instituită empiric: *Mycobacterium tuberculosis*, fungi, virusuri, nocardia, *Chlamydia psittaci, Coxiella Burnetti, Pneumocystis carinii,* pneumococ multirezistent la antibiotice.

Prognosticul PC depinde pe de o parte de agentul etiologic, iar pe de altă parte de teren. Factorii de prognostic nefavorabil în PC sunt expuşi în *tabelul 24.* (după *American Thoracic Society).*

Tabelul 24.

Factori de prognostic nefavorabil în pneumoniile comunitare.

Vârsta peste 65 ani	
Patologii asociate	Diabet zaharat, insuficienţă cardiacă congestivă, insuficienţă renală, hepatopatii cronice, alcoolism, spitalizare în ultimul an, imunodepresie, neoplazii
Factori clinici	Frecvenţă respiratorie peste 30/min TA sistolică sub 90 mmHg TA diastolică sub 60 mmHg Febră peste 38,3°C Tulburări de conştienţă Extinderea extrapulmonară a infecţiei (meningită, artrită septică)
Factori paraclinici	Număr de leucocite sub 4000/mm^3 sau peste 30.000/mm^3 PaO_2 sub 60 mmHg Retenţie azotată Radiologie: afectare multilobară, extensie rapidă sau afectare pleurală Hematocrit sub 30%
Agenţi etiologici	*Streptococcus pneumoniae Legionella*

Mortalitatea prin PC variază în funcție de agentul etiologic astfel:

• *pneumococ:*

- pneumonii pneumococice care au impus spitalizarea: 10-20%
- pneumonii pneumococice cu bacteriemie: 20-30%

• *Legionella:* 15-25%. Un studiu efectuat în SUA pe 6.757 cazuri de PC cu *Legionella* a arătat o scădere semnificativă a mortalității de la 26% în 1985 la 9,8% în 1998. Această scădere a mortalității se datorează probabil utilizării quinolonelor în tratamentul empiric al legionelozelor.

• *Mycoplasma pneumoniae:* sub 1%

• Bacterii anaerobe: 2-5%

• BGN: 35-60%

• *Haemophilus influenzae:* 7%

• *Pneumocystis carinii:* 17%

PROFILAXIA PNEUMONIILOR COMUNITARE

Vaccinul antigripal

În anii cu epidemii mari de gripă incidența PC este mult crescută, atât prin pneumonii gripale, cât și prin pneumonii de suprainfecție bacteriană.

De aceea se recomandă vaccinarea antigripală anuală a persoanelor cu risc crescut pentru forme severe și complicate de gripă, precum și a personalului medical. Studiile de rentabilitate au demostrat că vaccinarea antigripală este mult mai avantajoasă economic decât tratarea formelor severe și complicate de gripă.

În România există vaccin antigripal sub diferite denumiri comerciale: Vaxigrip, Fluarix, Influvac.

Vaccinul antipneumococic

În SUA s-a demonstrat că vaccinul antipneumococic cu 23 valențe antigenice (Pneumo 23) previne în peste 60% din cazuri apariția de pneumonii severe bacteriemice la adulții imunocompetenți. Eficacitatea acestuia scade cu vârsta și la imu- nodeprimați.

S-a demostrat existența unui efect sinergie al vaccinării antigripale și antipneu- mococice la pacienții imunocompetenți, peste 65 de ani, cu afecțiuni respiratorii cronice. Acest beneficiu constă în scăderea numărului de spitalizări și a mortalității.

Indicațiile vaccinului antipneumococic sunt:

- subiecți cu vârsta peste 65 de ani, în special cei care trăiesc în azile de bătrâni;
- subiecți imunocompetenți cu patologii asociate ce impun spitalizări frecvente (diabet zaharat, BPOC, insuficiență respiratorie cronică, insuficiență cardiacă, teren alcoolo-tabagic);

- splenectomizați, bolnavi cu drepanocitoză sau sindrom nefrotic;
- bolnavi care au breșe osteomeningee.

Infecțiile recidivante ale căilor aeriene superioare, otitele și sinuzitele nu reprezintă indicații pentru vaccinarea antipneumococică.

Vaccinul este contraindicat înaintea vârstei de 2 ani.

În România există vaccin antipneumococic cu 23 de valențe antigenice (Pneumo 23).

PNEUMONIILE NOSOCOMIALE

Definiția: pneumonia nozocomială (intraspitalicească) este o patologie care se caracterizează radiologic prin apariția unor focare infiltrative în câmpul pulmonar peste 48 de ore și mai mult de la spitalizare însoțite de date clinice caracteristice apariției lor acute (un nou val de febră, spută purulentă sau eliminări purulente din arborele traheo/bronșic, leucocitoză etc.) cu excluderea infecțiilor care se aflau în perioada de incubare până la spitalizarea bolnavului.

DEFINIREA TERMENILOR

Ghidurile ATS/IDSA definesc trei forme de pneumonie nosocomială (PN), ceea ce reprezintă o noutate față de ghidurile anterioare:

Pneumonia dobândită în spital (HAP = hospital aquired pneumonia) este pneumonia cu debut la peste 48 h de la internare pe secție, la pacienți care nu au fost intubați în momentul internării (5,7).

Pneumonia asociată ventilatiei mecanice (VAP = ventilator-associated pneumonia) se referă la pneumonia cu debut la peste 48-72 ore de la intubația endotraheală. Deși nu sunt incluși în această definiție, pacienții care necesită intubație după ce au dezvoltat o pneumonie severă dobândită în spital, vor fi monitorizați asemeni pacienților cu VAP.

Pneumonia asociata îngrijirilor medicale specializate (HCAP = healthcare-associated pneumonia) - include:

- orice pacient spitalizat în acut pentru peste 2 zile în ultimele 90 de zile;
- pacienții din centrele de îngrijire sau cei cu spitalizări prelungite;
- pacienții cu terapie antibiotică i.v. recentă chemoterapie, îngrijiri ale plăgilor cu maxim 30 de zile înainte de debutul pneumoniei;
- pacienții hemodializați.

EPIDEMIOLOGIE

HAP este al II-lea tip de infecție nosocomială în SUA, fiind asociată cu mortalitate și morbiditate ridicate. Prezența HAP crește durata spitalizării cu 7-9

zile/pacient. În SUA a fost raportată de asemenea o escaladare a costurilor cu 40,000 USD/pacient cu HAP. Frecvența de apariție raportată variază în diverse studii între 5 și 10 cazuri la 1000 spitalizări, crescând între 6 și 20 de ori în cazul în cazul pacienților cu ventilație mecanică. HAP reprezintă 25% din totalul infecțiilor din secțiile de ATI, fiind "responsabilă" pentru consumul a 50% dintre antibioticele folosite.

Incidența VAP la pacienții intubați este de 9-27%. La pacienții spitalizați în secțiile de ATI, aproximativ 90% dintre episoadele de HAP apar în timpul ventilației mecanice. A fost observată o corelație între incidența VAP și durata de ventilație. Riscul VAP este mai crescut în primele zile, fiind estimat la 3%/zi în primele 5 zile de ventilație, 2%/zi între zilele 5-10 și 1%/ zi după 10 zile de ventilație.

Mortalitatea generală "crudă" la cazurile cu pneumonie nosocomială este incomplet precizată, variind în diferite studii între 30-70%, în timp ce "mortalitatea atribuabilă", definită ca procentajul deceselor la pacienții cu pneumonie nosocomială care nu ar fi apărut în absența acesteia, este estimată la 33-50%.

Clasificare

În momentul de față cel mai des PN se clasifică după perioada de apariție a infecției nozocomiale, gravitatea evoluției, prezența sau absența riscului factorilor infecțioși polirezistenți.

Tabelul 25.

Factori de risc pentru infecții cu germeni multirezistenți.

Factori de risc pentru infecții cu germeni multi-rezistenți în HAP, HCAP și VAP
■ Folosirea antibioticelor în antecedente - până la 90 de zile ■ Durata episodului curent de spitalizare în momentul debutului > 5 zile ■ Frecvența crescută a rezistenței la antibiotice în comunitate sau în unitatea în care este internat pacientul ■ Prezența factorilor de risc pentru HCAP: - spitalizări > 2 zile în antecedente (pînă la 90 de zile) - dializa cronică - pacienți cu spitalizări prelungite și frecvente - pacienți din centre de îngrijire - terapii în ambulator (incluzând antibiotice) - membri de familie cu germeni multi-rezistenți ■ Patologii sau terapii imunosupresoare

Momentul instalării pneumoniei reprezintă un factor epidemiologic şi de prognostic important:

- Debutul precoce (definit ca debut în primele 4 zile de spitalizare) de obicei este însoţit de un prognostic mai bun, în majoritatea cazurilor fiind implicaţi germeni cu sensibilitate crescută.
- Debutul tardiv (peste 5 zile de la data internării) este foarte probabil provocat de germeni multi-rezistenţi (GMR) şi este asociat cu un grad de mortalitate mai ridicat.
- Pacienţii cu debut precoce, dar cu tratament antibiotic sau spitalizări în antecedente (până la 90 de zile înainte de debutul pneumoniei) trebuie suspectaţi de colonizare sau infecţie cu germeni multirezistenţi şi trebuie trataţi asemeni pacienţilor cu debut tardiv. *Tabelul 25* prezintă principalii factori de risc pentru infecţii cu germeni multirezistenţi.

Etiologie

Infecţiile pulmonare nosocomiale pot fi cauzate de un spectru larg de bacterii, pot fi plurimicrobiene sau rareori pot fi virale sau fungice în cazul pacienţilor imunocompromişi. Cei mai frecvenţi germeni sunt bacilii gram- negativi (P *aeruginosa, E. coli, Klebsiella pn.* şi *Acinetobacter* sp.) şi cocii gram-pozitivi precum *Staphylococcus aureus (SA)* şi în special cel meticilino-rezistent *(MRSA)*, cu un trend crescător al incidenţei în întreaga lume.

Incidenţa HAP cu germeni multirezistenţi a crescut dramatic la pacienţii spitalizaţi, în special în secţiile de ATI sau la pacienţii cu transplant.

Pseudomonas aeruginosa este cel mai frecvent germen multirezistent gram-negativ în HAP/VAP, cu rezistenţă intrinsecă la numeroase antibiotice. Rezistenţa este mediată cel mai frecvent prin pompe de eflux. Rezistenţa la piperacilină, ceftazidim, cefepim, alţi oxymino β-lactami, imipenem şi meropenem, amoniglicozide sau fluoroquinolone este în crestere în USA. Deşi întâlnită cu o frecvenţă redusă deocamdată, îngrijorătoare este creşterea în incidenţă a achiziţiei de metalo-β-lactamaze plasmid mediate active împotriva carbapenemelor, cefalosporinelor şi penicilinelor anti- pseudomanas.

Klebsiella, Enterobacter şi Seratia sp. Speciile de *Klebsiella* au rezistenţă intrinsecă la ampicilină şi alte aminopeniciline şi pot dezvolta rezistenţa la cefalosporine şi aztreonam prin producerea de ESBL. Germenii producători de ESBL, deasemeni pot dezvolta rezistenţă la aminoglicozide şi alte antibiotice, dar rămân sensibili la carbapenemi.

Speciile de *Enterobacter* produc o β-lactamază cromozomială ce dezvoltă rezistență la oxymino-β-lactami și α-metoxi-β-lactami (cefoxitin, cefotetan) dar pastrează sensibilitatea la carbapenemi.

Acinetobacter sp., Stenotrophomonas maltophilia și *Burkholderia cepacia.* Peste 85% dintre speciile de Acinetobacter sunt sensibile la carbapenemi, dar rezistența este în creștere din cauza producerii unor metaloenzime de tip IMP sau carbapenemase de tip OXA. O alternativă o reprezintă combinațiile cu sulbactam, datorită efectului bactericid direct pe *Acinetobacter.*

S. maltophilia și *B. cepacia* au o tendință mai mare de colonizare decât de provocare a unor infecții invazive. S. maltophilia este rezistentă la carbapenemi din cauza unei metalo-β-lactamaze. *S. maltophilia* și *B.cepacia* au sensibilitate crescută la trimethoprim-sulfametoxazole, ticarcilin-clavulanat sau fluoroquinolone. *B. cepacia* este sensibilă la ceftazidim și carbapenemi.

Stafilococul auriu meticilino-rezistent (MRSA). în USA, peste 50% dintre infecțiile cu *SA* din secțiile de ATI sunt cu germeni meticilino-rezistenti. Rezistența apare prin producerea unei proteine de legare a penicilinelor, codată de gena mecA și cu afinitate redusă pentru antibioticele β-lactamice. Deși au fost citați germeni de *S. aureus* cu sensibilitate intermediară la vancomicina (CMI 8-16 μg/ml) și alții cu rezistență crescută (CMI 32 - 1024 μg/ml), nu sunt citate date în care aceștia să fie implicați în infecții ale tractului respirator și toți au avut sensibilitate crescută la linezolid.

Streptococcus pneumonie și *Haemophilus influenzae* sunt implicați cel mai frecvent în infecții pulmonare tip HAP cu debut precoce, la pacienți fără alți factori de risc și în infecții pulmonare comunitare. în prezent, un procent semnificativ este rezistent la penicilină, unii germeni fiind rezistenți și la cefalosporine, macrolide, tetracicline și clindamicina. Datele din literatură arată că toți germenii multi-rezistenți sunt sensibili la vancomicină și linezolid, și majoritatea sunt sensibili la quinolone cu spectru larg. Rezistența *H. influenzae* la antibiotice (altele decât penicilina și ampicilina) este rară și nu constituie în prezent o problemă de terapie.

Legionella pneumophila ca și factor declanșator al HAP este mai frecventă la pacienții imunocompromiși (transplantați, HIV), dar și la diabetici sau pacienți cu patologie renală în stare avansată. HAP cu *Legionella* sunt mai frecvente în spitalele în care organismul a fost depistat în apă, sau în spitalele în care se desfășoară lucrări de construcție.

Fungi. Pneumoniile nosocomiale cu fungi pot apare la pacienții transplantați sau la pacienții imunocompromiși, neutropenici, dar sunt rare la pacienții imunocompetenți.

HAP şi VAP de origine *virală* sunt rare la pacienţii imunocompetenţi. *Influenza, parain- fluenza, adenovirus* şi *virusul sinciţial respirator* sunt agenţii infecţioşi a peste 7O% dintre infecţiile pulmonare nosocomiale.

Concluzii. Recomandările ghidurilor sunt :

- Majoritatea pacienţilor cu HAP, VAP sau HCAP au risc crescut de colonizare sau infecţie cu germeni multirezistenţi (GMR).
- Incidenţa HAP este de 5-15 cazuri/1000 internări; incidenţa VAP este de 6-2O de ori mai crescută la pacientii cu ventilaţie mecanică.
- HAP si VAP sunt infecţii frecvente asociate cu o rată a mortalitaţii mai mare decât a celorlalte infecţii nosocomiale.
- Pacienţii cu HAP sau VAP cu debut tardiv au frecvent infecţii cu germeni multi-rezistenţi si o mortalitate mai crescută decât a celor cu debut precoce. Pacienţii cu debut precoce, dar cu istoric recent de antibioterapie sau spitalizare au risc crescut de infecţie cu GMR.
- Prezenţa GMR este asociată cu cresterea mortalităţii la pacienţii cu HAP sau VAP.
- HAP, VAP si HCAP sunt cel mai frecvent cauzate de bacili aerobi gram-negativi *(P. aeruginosa, K. pneumoniae, Acinetobacter spp.)* sau coci gram-pozitiv (S. *aureus*, cel mai frecvent meticilino-rezistent). Incidenţa germenilor anaerobi este redusă.

Patogenie

PN se dezvoltă în urma pătrunderii la nivelul căilor aeriene subglotice şi parenchimului pulmonar a agenţilor microbieni care, fie prin cantitatea inoculu-mului, fie prin virulenţă, vor depăşi mecanismele de apărare mecanice, umorale şi celulare ale gazdei.

Accesul microbilor poate avea loc pe patru căi (fig. 4):

- aspiraţia traheală a florei ce colonizează zona oro-faringiană şi subglotică - cea mai frecventă;
- inoculare directă;
- translocaţie bacteriană de la nivelul tubului digestiv;
- pe cale sanguină în cazul bacteriemiilor.

Factori de risc legaţi de gazdă

- boli acute sau cronice grave;
- comă;
- malnutriţie;
- spitalizare prelungită;
- hipotensiune arterială;

- acidoză metabolică;
- fumat, alcoolism;
- alte comorbidități: boli nervoase centrale, bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO), diabet, insuficiență renală, insuficiență respiratorie;
- vârstă înaintată.

Factori de risc legați de intervenții medicale:
- sonde de intubație traheală ("pneumonia de sondă traheală") și ventilație mecanică;
- corticoizi, droguri, citostatice;
- sedative;
- intervenții chirurgicale prelungite, toraco-abdominale;
- antibiotice utilizate extensiv;
- alimentație enterală etc.

Factori de risc legați de controlul transmiterii infecțiilor:
- practice preventive nerespectate (spălarea mâinilor, schimbarea mănușilor, măști protectoare etc.);
- personal insuficient;
- contaminare prin aparatura de respirație, aerosoli, aspirație secreții etc.

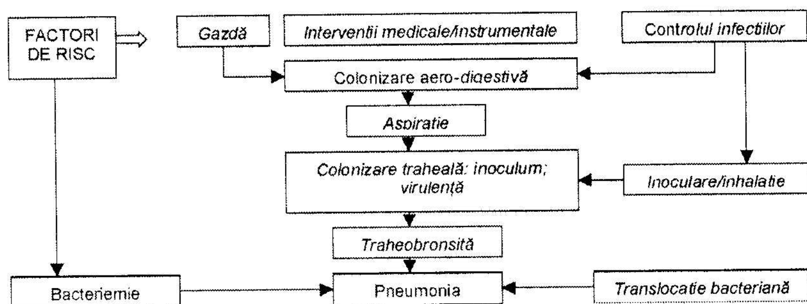


Fig. 4 Patogenia pneumoniilor nosocomiale.

Diagnosticul PN

Diagnosticul paraclinic are 2 roluri majore: confirmarea unei suspiciuni clinice de pneumonie apărute în urma semnelor şi simptomelor manifeste şi determinarea agentului patogen dacă pneumonia este prezentă. HAP este suspectată dacă pacientul are radiografic un infiltrat nou sau progresiv, însoţit de semne clinice sugestive pentru un proces infecţios: instalarea recentă a febrei, spută purulentă, leucocitoză, reducerea oxigenării.

Anamneza amănunţită, corectă şi examenul clinic pot sugera severitatea HAP, exclude alte surse de infecţie, şi pot orienta către tipul de germen implicat.

Radiografia toracică postero-anterioară şi laterală (dacă este posibil) este de preferat. Radiografia poate sugera severitatea pneumoniei (multilobară sau nu) şi prezenţa complicaţiilor.

Culturi de la nivelul tractului respirator inferior trebuie obţinute (aspirat endotraheal, lavaj bronhoalveolar) de la toţi pacienţii cu suspiciune de HAP, înainte de începerea antibio- terapiei sau modificarea acesteia.

O cultură sterilă din secreţiile respiratorii, în absenţa antibioterapiei în ultimele 72 ore, exclude prezenţa unei pneumonii bacteriene, dar posibilitatea unei infecţii virale sau cu *Legionella* rămâne . Dacă pacienţii au semne clinice de infecţie, trebuie suspectată o localizare extrapulmonară.

Prezenţa pneumoniei este definită de:

- Infiltrat pulmonar nou, PLUS
- Dovada originii infecţioase a infiltratului.

Prezenţa radiologică a unui infiltrat nou sau progresiv împreună cu 2 dintre cele 3 semne clinice (febra>38^{0}C, leucocitoză sau leucopenie, secreţii purulente) reprezintă un argument suficient pentru a începe terapia empirică cu antibiotice.

Diagnosticul bacteriologic presupune analiza cantitativă a culturilor din secreţii recoltate la nivelul tractului respirator inferior (aspirat endotraheal, lavaj bronho-alveolar). Pentru diagnosticul VAP şi determinarea agentului implicat este necesară creşterea în cultură peste concentraţia limită.

Recomandări:

- Coloraţia Gram din aspiratul traheal este utilă în ghidarea terapiei antibiotice şi creşte valoarea diagnostică a scorului SCIP.
- Un aspirat traheal negativ (absenţa bacteriilor şi a celulelor inflamatorii) la un pacient fără o modificare recentă (72 ore) a schemei antibiotice, are o valoare predictivă negativă ridicată (94%) pentru VAP, alte surse de febră trebuind căutate.

- Prezența radiologică a unui infiltrat nou sau progresiv plus minim 2 dintre cele 3 semne clinice (febra>38^{0}C, leucocitoză sau leucopenie, secreții purulente) reprezintă un argument suficient pentru a începe terapia antibiotică empirică.
- în cazul suspiciunii de VAP este necesară recoltarea secrețiilor de la nivelul TRI şi excluderea unei infecții extrapulmonare înaintea introducerii antibioticelor.
- Dacă există o suspiciune crescută de pneumonie la pacienții severi sau dacă sunt semne de sepsis, inițierea promptă a terapiei este necesară, independent de rezultatul microbiologic.
- Amânarea inițierii terapiei antibiotice poate creşte mortalitatea prin VAP şi de aceea terapia nu trebuie amânată până la obținerea diagnosticului microbiologic la pacienții clinic instabili.
- Dacă este folosită o abordare clinică a inițierii tratamentului, reevaluarea deciziei de folosire a antibioticelor trebuie analizată în ziua 3 pe baza rezultatelor microbiologice şi a evoluției clinice.

Antibioterapia în PN

Agenții etiologici implicați în PN sunt prezentați *tabelul 26.*

Tabel 26.
Principalii agenți bacterieni în PN.

Bacteriene	Incidență (%)	Faza PN
Streptoccoccus pneumoniae - Penicilin - rezistent - Multidrug - rezistent	10 - 20	Precoce
Haemophilus influenzae	5 - 15	Precoce
Staphiloccoccus aureus - MSSA - MRSA	20 - 30	Precoce Tardivă
Bacili gram-negativi -Pseudomonas aeruginosa - Acinetobacter - Klebsiella - Enterobacter - Serratia	30 - 60	Tardivă
Legionella pneumoniae	0 - 15	lardivă

Terapia empirică inițială de de-escaladare. După punerea diagnosticului clinic şi recoltarea de produse biologice startul se face cu un antibiotic sau asociație de antibiotice cu spectru larg, care să acopere cât mai bine flora probabilă.

Câteva ghiduri de antibioticoterapie empirică în PN, având ca sursă referințe majore din literatură, sunt redate în *tabelele 27, 28 , 29 şi figura 5.*

Tabel 27.

Ghid de antibioterapie inițială în PN cu debut precoce, formă moderată.

Microorganism	Antibiotic	Comentarii
Streptoccoccus Haemophilus influenzae MSSA E. Coli Klebsiella species Enterobacter species Serratia species	- Cefalosporine generația a 3-a (Ceftriaxone sau similare) sau - Chinolone	Rezistenta la antibiotice rară (excep.: S.pneumoniae) Prognostic bun Pot fi folosite alte droguri echivalente

Tabel 28.

Ghid de antibioterapie în PN cu debut tardiv sau formă severă.

Germeni producători de ESBL (Klebsiella, etc)	Carbapenemi	Selecția antibiotică - bazată pe
Acinetobacter	Carbapenemi (Imipenem) Ampicilină/Sulbactam	date locale. Necesară acoperirea
P. aeruginosa	Ceftazidim; Piperacilina /Tazobactam Carbapenem; Cefepime plus Ciprofloxacin sau Aminoglicozid	rirea inițială a florei patogene potențiale. Deescaladare după datele microbiologice
Enterobacter spp. MDR	Carbapenemi Cefepime	
MRSA	Linezolid	

	(Vancomicin)	
Legionella pn.	Azithromycin sau Ciprofloxacin	Incidență foarte variabilă

MDR = Multi Drug Resistant

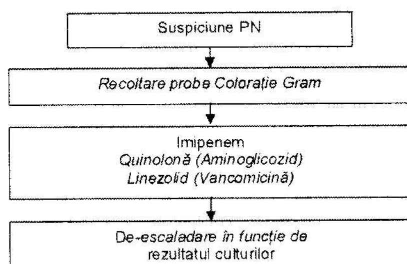


Fig. 5. Protocol de tratament al PN severe

Rotația antibioticelor Studii recente arată că utilizarea unui număr relative redus de antibiotice cu spectru larg în rotație este de natură să reducă prevalența germenilor rezistenți și posibil să amelioreze prognosticul în infecțiile severe, inclusiv PN. Fiecare antibiotic, ales în funcție de datele epidemiologice locale, este folosit un interval (luni) după care urmează o pauză, fiind înlocuit cu altul, din altă categorie. Schimbarea continuă a presiunii de selecție a germenilor. Tabelul 5 redă schema de rotație propusă de un studiu recent.

Tabelul 29.

Schema de rotație a antibioticelor în terapie intensivă

Trimestru	Pneumonie	Peritonită sau sepsis de cauză necunoscută
Ian. - Mart.	Ciprofloxacin ± Clindamicin[b]	Carbapenem
Apr. - Iun.	Piperacilină/Tazobactam	Cefepime+metronidazol[b]
Iul. - Sept.	Carbapenem	Ciprofloxacin±Clindamicin[b]
Oct. - Dec.	Cefepime ± Clindamicin[a]	Piperacili n/Tazobactam

Notă: a. Clindamicin dacă e prezentă aspirația traheo-bronșică (discutabil)

b. Se adaugă Ampicilina sau Vanco dacă se suspectează Enteroccoccus

Politraumatismele reprezintă principala cauză de mortalitate sub 45 de ani. Decesele în politraume au o distribuție trimodală; o treime survin tardiv, între 3 zile - 3 săptămâni post-injurie și dintre acestea infecția este cauza principală în 80% din cazuri. La pacienții cu politraumă și comă, principalul agent pathogen este *Stafiloccoccus aureus* (55,8%), urmat de H. influenzae (20,5%), S. penumoniae (11,7%) și abia apoi alți gram-negativi, care conduc în alte forme de PN. În TCC, MSSA este mai frecvent decât MRSA, colonizarea nazală crescând riscul penumoniei.

Factori de risc pentru dezvoltarea PN la politraumatizați sunt: resuscitarea cardio-pulmonară, scor Glasgow < 9, necesitatea intubației traheale.

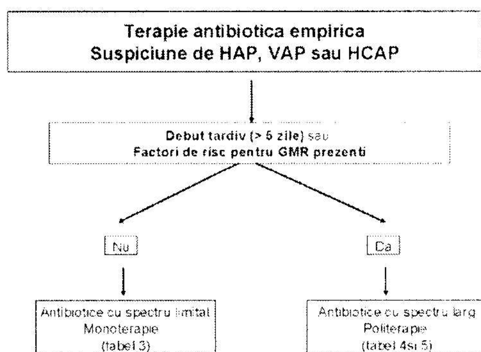
Există studii care demonstrează că administrarea de două doze de antibiotic după intubație (Cefuroxim 2 x 1500 mg) scade semnificativ incidența penumoniei.

Alte studii susțin utilitatea culturilor de la nivelul cavităților nazale și administrarea locală de dezinfectant local (mupirocin unguent) pentru a eradica cariajul nazal.

Tratamentul empiric al PN

Alegerea antibioticului pentru fiecare pacient trebuie făcută pe baza prezenței/absenței factorilor de risc pentru germenii multirezistenți și a debutului precoce sau tardiv (vezi figura 6, tabelele 30 și 31). Tabelul 32 prezintă posologia antibioticelor recomandate de ghiduri. Terapia empirică folosind antibiotice cu spectru larg trebuie urmată de decizia dezescaladării (pe baza evoluției clinice și a rezultatelor microbiologice) pentru a limita dezvoltarea rezistenței.

Figura 6. Algoritm pentru inițierea antibioterapiei empirice în HAP, VAP si HCAP.



Tabelul 30.

Terapia antibiotică inițială pentru HAP sau VAP la pacienți fără factori de risc cunoscuți pentru GMR, debut precoce, indiferent de gradul de severitate.

Germeni Potențiali	**Antibiotic recomandat**
Streptococcus Pneumonie Haemophilus influenzae MSSA Bacili gram-negativ sensibili *E.coli* *K. pneumonie Enterobacter spp. Proteus spp. Seratia*	Ceftriaxona sau Levofloxacina, moxifloxacina sau ciprofloxacina sau Ampicilina/ sulbactam sau Ertapenem

Tabelul 31.

Terapia antibiotică inițială pentru HAP, VAP sau HCAP la pacienți cu debut tardiv sau factori de risc pentru GMR, indiferent de gradul de severitate.

Germeni potențiali	Schema terapeutică recomandată
Streptococcus Pneumonie *Haemophilus influenzae* *MSSA* **Bacili gram-negativ sensibili** *E. coli* *K. pneumonie* *Enterobacter spp.* *Proteus spp. Seratia*	Cefalosporine antipseudomonas (cefepime, ceftazidime) **sau** Carbapenemi antipseudomonas (imipenem, meropenem) **sau** p-lactamina/inhibitor p-lactamaze (piperacilin-tazobactam)
	PLUS
	Fluorochinolone antipseudomonas (ciprofloxacina sau levofloxacina) **sau** Aminoglicozide (amikacina, gentamicina)
Germeni multirezistenti	**PLUS**
Pseudomonas aeruginosa *Klebsiella pn. (ESBL +)* *Acinetobacter spp MRSA* *Legionella pneumophilla*	Linezolid sau vancomicina

Tabelul 32.

Doza inițială intravenoasă pentru adult în terapia empirică a HAP, inclusiv VAP și HCAP cu debut tardiv sau cu factori de risc pentru germeni multirezistenți.

Antibiotic	Doza*
Cefalosporine antipseudomonas • Cefepime • Ceftazidime	 1-2g / 8-12h 2g / 8 h
Carbapeneme • Imipenem • Meropenem	 500mg / 6 h sau 1g / 8 h 1g / 8 h
p Lactamine/inhibitori de p lactamaza • Piperacillin-tazobactam	 4.5g / 6 h
Aminoglicozide • Gentamicina	 7 mg / kg / zi

• Tobramicina • Amikacina	7 mg / kg / zi 20 mg / kg / zi
Chinolone antipseudomonas • Levofloxacin • Ciprofloxacin • Vancomicina • Linezolid	 750 mg / zi 400 mg / 8 h 15 mg / kg / 12 h 600mg / 12h

Profilaxia PN

Există numeroase studii care analizează care sunt măsurile menite să prevină apariția PN la pacientul critic. Vom prezenta o sinteză a ghidurilor elaborate de Canadian Critical Care Society în 2004.

1. Rolul măsurilor fizice în prevenirea PN
   - Intubația orotraheală este superioară intubației nazotraheale datorită incidenței mai scăzute a PN și sinuzitei
   - Frecvența schimbării circuitelor ventilatorului nu influențează incidența PN. Se recomandă schimbarea circuitelor la fiecare pacient nou și atunci când acestea sunt murdare.
   - Schimbarea umidificatoarelor și schimbătoarelor de căldură se recomandă săptămânal, având ca efect scăderea incidenței PN comparativ cu schimbările frecvente.
   - Asigurarea unui sistem de aspirație subglotică a secrețiilor reduce incidența PN.
   - Aspirația endotraheală în sistem închis cu schimbare la fiecare pacient este superioară schimbărilor frecvente.
   - Nu se pot face recomandări în ceea ce privește rolul fiziokinetoterapiei și momentul traheostomiei neexistând trialuri suficiente.
2. Rolul poziției pacientului în prevenirea PN
   - Poziția semișezând, cu capul ridicat 45^0 scade incidența PN.
   - Nu se pot face referiri la rolul "prone-position" datorită evidențelor insuficiente.
3. Rolul strategiilor farmacologice
   - Utilizarea sucralfatului nu este recomandată.
   - Antibioticele aplicate topic nu influențează incidența PN.
   - Nu există dovezi care să recomande administrarea intravenoasă profilactică a antibioticelor.
   - Nu există dovezi pentru utilizarea decontaminării digestive selective.

FITOTERAPIA ÎN PATOLOGIILE PULMONARE

Anasonul (*Pimpinela anisum*) – fructele de anason și extractele din ele manifestă acțiune antipiretică și expectorantă, bactericidă. *Indicații*: bronșite, astm bronșic, pneumonii. *Mod de întrebuințare*: o linguriță de semințe la o ceașcă de apă fierbinte, se lasă 10-20 min, se strecoară și se bea câte 3 căni pe zi. *Forme farmaceutice*: Capsule DR. Theiss Anisöl Kapseln 100 mg, N 10 și 30 în blistere; Caps. Vita-Anis 100 mg, N 10.

Cerențelul (*Geum urbanum*) – acțiune antiinflamatorie, antipiretică. *Indicații*: răceală, febră. *Mod de întrebuințare*: pilbere 1-4 gr/zi; decoct sau infuzie 3% (1 linguriță la o ceașcă), 2-3 ori/zi.

Cimbrișor (*Thimus serpillum L.*) – vîrfurile înflorite au proprietăți antiseptice, antitusive, expectorante. Herba de cimbrișor conține timol care manifestă acțiune bactericidă față de flora gram-pozitivă și bacteriile rezistente la antibiotice. Timolul și carvacrolul stimulează secreția bronșică și fluidifică mucusul bronșic.
Indicații: bronșite acute și cronice, pneumoniile, bronșectaziile, tusea. *Mod de întrebuințare*: 1-2 lingurițe de plantă mărunțită la 250 ml de apă firbinte. Se bea câte o ceașcă de 3 ori pe zi înainte de masă. *Forme farmaceutice*: Sirop de Cimbrișor cu vitamina C 200ml; Părți aeriene de Cimbrișor (pungi filtrante) 1,5 gr N10, 20.

Ciuboțica-cucului (*Primula veris L.*) – acțiune antipiretică, expectorantă, calmează tusea și favorizează expectorația. *Indicații*: bronșitele, astmul bronșic, rinita, congestia nazală. *Mod de întrebuințare*: 5 gr. de drog la 200 ml apă fierbinte (doza pentru o zi).

Coacăzul-negru (*Ribes nigrum*) – acțiune antiinflamatorie, antialergică. *Indicații*: astmul bronșic, rinitele alergice, boli inflamatorii, viroze. *Mod de întrebuințare*: 50 gr. de drog la 1 l apă fierbinte, se lasă 15 min. Se bea câte 500 ml/zi. *Forme farmaceutice*: Sirop de Coacăze negre 300 ml.

Echinacea (*Echinacea purpurea*) – acțiune bactericidă, imunostimulatorie, scade permiabilitatea membranelor celulare pentru viruși. *Indicații*: profilaxia și tratamentul bolilor inflamatorii ale căilor respiratorii, a răcelii, activează rezistența organismului, se administrează și în stările după antibioterapie. *Mod de întrebuințare*: extractele fluide și tincturile câte 20-30 pic de 3 ori/zi, extractele uscate câte 200 mg de 3-6 ori/zi. *Forme farmaceutice*: Picături orale Echinacea 50 ml., comprimate Echinacea 200 mg N 20; Immunal pic orale 50 ml, comp 80 mg N 10, 20; Tinctură de Echinacea-RNP 30 ml, 40 ml, 50 ml și 100 ml în flacoane.

Iarba-mare (*Inula Helenium L.*) – rădăcina are acțiune antitusivă, expectorantă. Efectul antihipoxic se explică prin conținutul de selenium, vit E și

inulină. *Indicații*: bronșitele, tusea, pneumoniile. *Mod de întrebuințare*: infuzie – peste 16 gr drog (1 lingură) se toarnă 200 ml apă fierbinte și se încălzește 30 min pe baia de apă, se răcorește la temperatura camerei 10 min și se strecoară, se bea câte jumătate de pahar de 2-3 ori/zi cu 1 oră înainte de mese. *Forme farmaceutice*: Produs vegetal fragmentat 100 gr în pachete.

Lemnul-dulce (*Glycyrrhiza globra*) – pulberea din rădăcina de lemn-dulce are proprietăți expectorante, antipiretice, antiinflamatoare. *Indicații*: tusea seacă, astmul bronșic. *Mod de întrebuințare*: decoct – 1 lingură de rădăcini la care se adaugă 200 ml apă fiartă, se încălzește pe baia de apă timp de 10 min, se filtrează. *Forme farmaceutice*: Efitusin - extract dens din rădăcini de lemn-dulce 4 gr, Sirupus simplex 86 gr, Sirop 130 ml în flacoane.

Lumânărica-Domnului (*Verbascum thapsus L.*) – acțiune antivirală, antiinflamatorie, expectorantă, emolientă. *Indicații*: tusea, bronșita, astmul bronșic, traheita, gripa, răceala, pneumoniile. *Mod de întrebuințare*: infuzie din 15 gr flori sau 20 gr frunze la 1 l apă fierbinte, se lasă 15 min și se bea în 3 prize pe parcursul zilei.

Macul-de câmp, Macul-roșu (*Papaver rhoeas L.*) petalele au acțiune antitusivă, emolientă bronșică, expectorantă, spasmolitică. *Indicații*: bronșita acută, laringita acută, gripa, tusea. *Mod de întrebuințare*: infuzie la 250 ml de apă fierbinte se adaugă o linguriță de petale, se lasă 15 min și se bea în stare caldă pe parcursul zilei.

Nalba, Nalba-de-pădure (*Malva sylvestris*) - *Indicații*: laringite, faringite, catarul căilor respiratorii superioare, bronșita cronică. *Mod de întrebuințare*: infuzia se prepară din 20 gr de drog la 200 ml apă fiartă, câte 1 lingură de 3 ori/zi.

Nalba-mare (*Althaea officinalis L.*) – mucilagiile formează pe mucoasa tractului respirator o peliculă protectoare care apără de iritațieși reduce inflamația, plus efect antiinflamator, expectorant, potențează acțiunea locală a altor preparate. *Indicații*: laringite, traheite, bronșite, astmul bronșic. *Mod de întrebuințare*: infuzie 10-25 gr de rădăcină la un litru de apă rece, se macerează câteva oreși se bea câte un pahar (200 ml) de 3 ori/zi. *Forme farmaceutice*: Alteyka, sirop 100 ml, 200 ml în flacon; Mucaltin, comprimate 50 mg N 10 și 30; Rădăcini de Nalbă–mare, produs vegetal fragmentat 75 gr N1.

Plămânărica, Mierea-ursului (*Pulmonaria officinalis L.*) acțiune expectorantă, antiinflamatorie. *Indicații*: tusea, răgușeala, faringita, bronșita, catarul bronșic, astmul bronșic, ca adjuvant în tuberculoza pulmonară. *Mod de întrebuințare*: o lingură de herbă (6-8 gr) la o ceașcă de 200 ml de apă fierbinte, se bea pe parcursul zilei.

Podbalul (*Tussilago farfara L.*) – acțiune expectorantă, antiinflamatorie, stimulează activitatea cililor vibratili ai căilor respiratorii, favorizând eliminarea mucusului. *Indicații*: bronșitele, laringitele, pneumoniile, astmul bronșic, emfizem pulmonar. *Mod de întrebuințare*: infuzie din 10 gr herba la 1 l de apă fierbinte, se lasă 15 min pentru extracție și se bea câte 250-500 ml pe zi. Infuzia trebuie filtrată bine din cauza perișorilor frunzelor. *Forme farmaceutice*: Frunze de podbal, produs vegetal fragmentat 50 gr.

Salvia sau Jaleșul (*Salvia Officinalis L.*) – acțiune spasmolitică și poate fi administrată prin inhalare cu vapori de apă în timpul acutizării astmului bronșic, înlătură congestia căilor respiratorii și previne infecția secundară. *Indicații*: bronșitele, laringitele, pneumoniile, astmul bronșic. *Mod de întrebuințare*: decoct 10gr/l de frunze și vîrfuri înflorite, sau infuzie din 5 gr/l, 15 min, se bea câte jum de păhar de 3 ori/zi. *Forme farmaceutice*: DR. Theiss Extract de Salvie cu vit C 50 mg, pastile N12 și N24.; Frunze de Salvie, produs vegetal fragmentat 60 gr.

Socul (*Sambucus nigra L.*) – acțiune antioxidantă, imunostimulantă, antivirală. *Indicații*: catarul și alergiile căilor respiratorii, răceala, bronșita, gripa. *Mod de întrebuințare*: pulbere din flori, apă de flori, infuzii și fructe uscate. Pilberea se utilizează câte 3-5 gr de 3 ori/zi: infuzia din flori – o mână de flori uscate la 1 l de apă fierbinte, se lasă 10 min și se bea pe parcursul zilei.

Sovârvul (*Origanum vulgare L., Majorana hortensis, Lamiaceae*) – acțiune expectorantă și antiseptică. *Indicații*: bronșita cronică, pneumonia, bronșectaziile. *Mod de întrebuințare*: infuzie 2 pungi filtrante (3 gr) se introduc în 200 ml apă fierbinte, se lasă 15 min într-un vas acoperit, se bea câte jumătate de păhar de 2 ori/zi cu 15 min ânainte de masă. *Forme farmaceutice*. Părți aeriene de Sovârv, produs vegetal fragmentat 75 gr în pachet.

BIBLIOGRAFIE

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease//Am.J.Respir.Crit.Care Med. 1995. Vol.152. p.77-121.
2. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of cronic obstructive disease//Ann.Intern.Med.-1987.-p.106-204.
3. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1998;26:811-838.
4. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2000;31:347-382.
5. Botnaru V. Pneumonia extraspitalicească la adult: recomandări practice. Chişinău; 2004.p. 67.
6. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Br J Hosp Med. 1993;46:346-350.
7. Botnaru V. Pneumologie.Chişinău 2009.Pag.288-353.
8. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Br J Hosp Med. 1993;46:346-350.
9. Bruckner I.I. sub redacţia Semiologie medicală, Editura medicală, Bucureşti, 2002, p.462.
10. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. //Thorax.-1997.-Vol.52. suppl.5.-p.1-28.
11. Butorov I., Goncear V., Butorov S., Bugai R. Bronhopneumopatia cronică obstructivă (Diagnostic şi tratament contemporan). Recomandare metodică. Chişinău, 2008, 33 p.
12. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-250.
13. Global Initiative for Asthma. Medical Communications Resources, Inc., 2006.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis. Management and Prevention of Cronic Obstructive Pulmonary Disease. Bethesda National Heart, Lung and Blood Institute, April, 2001.
15. Global Initiative for Cronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report.- Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; NIH Publication, No 2701:1-100.
16. Global Initiative for Cronic Obstructive Lung Disease Ghid de buzunar pentru diagnosticul ,managementul şi prevenitia BPOC, Bucureşti, 2011, p.27.
17. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health, National Hearth, Lung and Blood Institute, updated. 2003.
18. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UPDATED 2009) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
19. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UPDATED 2006) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
20. Gherasim L. - Medicină internă, Vol. I - Bolile aparatului respirator şi aparatului locomotor, Editura Medicală, Bucureşti, 1995
21. Global strategy for asthma management and prevention, NHLB/WHO Workshop report, National Heart, Lung and Blood Institute publication 1995; 2006; 2007

22. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well controlled' and 'not well controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med 2006; 100(4):616-21.
23. Highlights of the Expert Panel Report 2: Ghidelines for diagnosis and management of asthma, National Heart, Lung and Blood Institute publication nr. 97-4051A, 1997.
24. Macfarlane J, Boswell T, Douglas G, et al. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Thorax. 2001;56 (suppl 4):1-63.
25. Macfarlane JT, Boldy D. 2004 update of BTS pneumonia guidelines: what's new? Thorax. 2004;59:364-366.
26. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis. 2003;37:1405-1433.
27. Matcovschi Constantin. 100 plante de leac. Agenția Medicamentului. Chișinău: "Ericon" SRL, 2009. 143 p.
28. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004;59(5):469-78.
29. Mihălțan F., Ulmeanu R., Stoicescu I., Ghilencea L. - Astmul. Ce este și cum îl tratăm. Ghid actualizat pentru practician, București, 1998.
30. Moscovciuc A., Simionică I.,Scalețchi V.,Munteanu N., Colun T.,Martiniuc C. Evaluarea leziunelor informatorii ale mucoasei bronșice în bronhopneupatie cronică de gravitate moderata în exacerbare.Curierul medical 2010,393150,111-113. ISSB 1875-0666.
31. National Center for Health Statistics. National hospital interview survey//Vital and Health Statistics. series 10 (issues from 1974 to 1995).
32. NICE Guideline N 12. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for chronic conditions.-Thorax.2004.-Vol.59,suppl.1. – p.1-22.
33. Popescu M., Stoicescu I., Didilescu C. Pneumologie clinică. Editura Universității „Lucian Blaga", Sibiu, 1999, p. 327.
34. Popescu F.D. - Farmacoterapie inhalatorie, Ed. Sitech, 1996
35. Protocolul clinic național „Astmul bronșic la adult". Chișinău, 2013, 55p.
36. Protocolul clinic național „Bronhopneumopatia obstructivă cronică". Chișinău, 2013, 67p.
37. Protocolul clinic național „Pneumonia comunitară la adult" actualizat 2014. Chișinău, 2014, 43p.
38. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease//Thoray.-997.-Vol.52, suppl.5.-p.1-28.
39. Thom T. International comparisons în GOPD mortality//Am.Rev.Respir.Dis.-1989. – Vol.140.-p.27-43.
40. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J 2004;24(5):822-33.
41. Thompson W.N., Nielson C.P., Carvalho P. et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbations//Am.J.Respir.Crit.Care Med.- 1996.-Vol.154. -p.407-412.
42. Tudorache Voicu., Astmul bronșic- Contraverse – Dileme - Soluții. Editura Miron, Timișoara, 1997; pag. 61.

43. Tudorache V., Mihălţan F., Mihăiescu T. Patologia pulmonară a vîrstnicului, Bucureşti. Editura Didactică şi Pedagogică, 2004. 352 p.
44. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Доклад рабочей группы Национального Института сердца, легких и крови и Всемирной Организации Здравоохранения, 2005, 32с.
45. Лещенко И.В. Основные направления лечения хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив-2007. 8, с.75-84.
46. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.3. Болезни органов дыхания, М., 2006, 452с.
47. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. 2-е изд.перераб. и доп./ Под ред. А.Г.Чучалина.- М., 2004.
48. Чучалин А.Г. под редакцией Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, М.: Атмосфера, 2003, -168 с.
49. Чучалин А.Г. под редакцией Пульмонология (клинические рекомендации) М., 2005, с. 171-223.
50. Чучалин А.Г. - Бронхиальная астма, Москва, 1997.
51. Чучалин А, Синопальников А, Яковлев С. и др. - Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пособие для врачей. Министерство Здравоохранения РФ. Москва: 2005, с. 198.
52. Чучалин А.Г. под редакцией Хроническая обструктивная болезнь легких М., 2005, с.48.
53. Чучалин А.Г. под редакцией. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М., 2004, с.470-488.
54. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М., 2003.- 112 с.